



# GIORNALE DI MEDICINA MILITARE

Periodico Bimestrale delle Forze Armate Italiane

S.M.E. - BIBLIOTECA  
MILITARE CENTRALE  
PERIODICI

*loc. 17*

*XVIII*



DIREZIONE  
E REDAZIONE  
VIA S. STEFANO ROTONDO, 4 - ROMA

Sped. in Abb. Post. Gruppo IV - 70%

Edito a cura della

**DIREZIONE GENERALE  
DELLA SANITÀ MILITARE**

Fondato nel 1851

ANNO 144°  
FASCICOLO 1  
GENNAIO-  
FEBBRAIO  
1994



IN COPERTINA: **Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare** – Ambiente destinato alla preparazione di soluzioni sterili. (Vedi articolo a pag. 7)





# GIORNALE DI MEDICINA MILITARE

Periodico bimestrale  
delle Forze Armate Italiane  
a cura della Direzione Generale  
della Sanità Militare

Anno 144° - n. 1  
Gennaio-Febbraio 1994

**Direttore responsabile**  
Ten. Gen. C.S.A. Pasquale Collarile

**Vice direttori**  
Ten. Gen.me. Mario Di Martino  
Amm. Isp. (MD) Sergio Fontanesi  
Ten. Gen. C.S.A. Antonio Tricarico

**Consiglio di redazione**  
Ten. Gen. medico  
Domenico Mario Monaco  
(Redattore Capo)

Magg. Gen.me. Claudio De Santis  
C.A. (MD) Cesare Musiari  
C.A. (MD) Vincenzo Martines  
Col. CSA Manlio Carboni  
Ten. Col. CSA Claudio Molica

**Capo Ufficio Redazione**  
Ten. Col.me. Aristide Maltecca

**Segreteria**  
Mar. Magg. Cesare Conforti  
Maria Chiara Rocchi  
Francesca Amato

**Direzione e Redazione**  
Via S. Stefano Rotondo, 4 - 00184 Roma  
Tel. 4735/7939  
Tel. int. Policlinico Mil. "Celio" n. 6317

**Amministrazione**  
Ufficio Amministrazioni Speciali  
del Ministero Difesa  
Via Marsala, 104 - 00185 Roma

**Stampa**  
Janusa Editrice - Roma  
Via Venezia, 18 - Tel. 486758 - 4824675

**Spedizione**  
in abbonamento postale  
Gruppo IV - 70%

Autorizzazione del Tribunale  
di Roma al n. 11687 del Registro  
della stampa il 27-7-67

Finito di stampare nel marzo 1994

## SOMMARIO

<b>Cambi nella Direzione Generale della Sanità Militare .....</b>	Pag.	3
<b>Polidori G., Pulcinelli M., Santoni G.: L'Istituto Chimico Farmaceutico Militare: un'Industria Farmaceutica di Stato.....</b>	"	7
<b>Scotti di Uccio R., Sabatucci D.: Cisti radicalari: 80% della patologia cistica del cavo orale.....</b>	"	15
<b>Chimenti S., La Rosa F.: Patologie dermatologiche degli atleti.</b>	"	23
<b>Rossetti R.: Un nuovo metodo per ottenere e leggere le agglutinzioni: il gel-test .....</b>	"	30
<b>Giallongo S.: Igiene e sorveglianza sanitaria negli alloggiamenti provvisori in caso di catastrofe naturale.....</b>	"	34
<b>Polidori G., Imbrisco I., Santoni G., Renzi G.: Antidoti contenenti gruppi solfidrilici negli avvelenamenti da metalli pesanti.</b>	"	40
<b>Bonfilì R., Antonnicola G., Corasaniti F., Salvi N., Fornasin L.: Difetti di refrazione e sviluppo delle capacità visuo-spaziali: nostre esperienze .....</b>	"	47
<b>Martino V., Bellomo A., Annicchiarico V., Dello Russo G.: "Accident proneness" e personalità a rischio di infortunio. (Studio dei profili di personalità M.M.P.I. di soggetti infortunati)....</b>	"	50
<b>Filiaci F., Grasso S.: I test di provocazione nasale aspecifici ...</b>	"	56
<b>Mondì C., La Cava A.: Nuovi farmaci nella terapia antitumorale: la Lonidamina.....</b>	"	60
<b>De Santis C.: LA PENNA A ZONZO .....</b>	"	63
<b>De Santis C.: Sironi .....</b>	"	64
<b>Rocchi M.C.: Viaggio in Italia. La veduta italiana nella pittura russa dell'800 .....</b>	"	68
<b>MASSIMARIO DELLA CORTE DEI CONTI (a cura di F. Consigliere) .....</b>	"	73
<b>LA PAGINA DEL PARAMEDICO IMMAGINI E PROBLEMATICHE DI MEDICINA PRATICA (a cura di C. Musiari) .....</b>	"	76



RECENSIONI DI LIBRI .....	"	83
RECENSIONI DA RIVISTE E GIORNALI .....	"	87
SOMMARI DI RIVISTE MEDICO-MILITARI (a cura di D.M. Monaco) .....	"	92
NOTIZIARIO:		
Notizie tecnico-scientifiche:		
<b>Grasso S.: Alcool: un problema di oggi e di tutti</b> .....	"	100
Notizie militari .....	"	107
TRISTIA .....	"	111



## GIORNALE DI MEDICINA MILITARE

Volume 100, Fascicolo 1  
Anno 1997 - n. 1  
Gennaio-Febbraio 1997

Editoriale  
DIRETTORE RESPONSABILE  
Prof. Dr. G. A. Bazzani

REDAZIONE  
Via S. Maria della Pace, 100  
00187 Roma

ABBONAMENTI  
Anno 1997 - n. 1  
Gennaio-Febbraio 1997

PREZZO  
L. 100.000

PER INFORMAZIONI  
Scrivere al Direttore

PER LE RICERCHE  
Scrivere al Direttore

PER LE NOTIZIE  
Scrivere al Direttore

PER LE TRISTIE  
Scrivere al Direttore

PER LE RECENSIONI  
Scrivere al Direttore

PER LE NOTIZIE  
Scrivere al Direttore

PER LE TRISTIE  
Scrivere al Direttore

PER LE RECENSIONI  
Scrivere al Direttore

PER LE NOTIZIE  
Scrivere al Direttore

PER LE TRISTIE  
Scrivere al Direttore

PER LE RECENSIONI  
Scrivere al Direttore

PER LE NOTIZIE  
Scrivere al Direttore

PER LE TRISTIE  
Scrivere al Direttore

PER LE RECENSIONI  
Scrivere al Direttore

PER LE NOTIZIE  
Scrivere al Direttore

PER LE TRISTIE  
Scrivere al Direttore

PER LE RECENSIONI  
Scrivere al Direttore

PER LE NOTIZIE  
Scrivere al Direttore

PER LE TRISTIE  
Scrivere al Direttore

PER LE RECENSIONI  
Scrivere al Direttore

PER LE NOTIZIE  
Scrivere al Direttore

PER LE TRISTIE  
Scrivere al Direttore

PER LE RECENSIONI  
Scrivere al Direttore

PER LE NOTIZIE  
Scrivere al Direttore

PER LE TRISTIE  
Scrivere al Direttore

PER LE RECENSIONI  
Scrivere al Direttore

PER LE NOTIZIE  
Scrivere al Direttore

PER LE TRISTIE  
Scrivere al Direttore



## CAMBI NELLA DIREZIONE DELLA SANITÀ MILITARE

**IL GENERALE ISP. RODOLFO STORNELLI  
LASCIA LA CARICA DI DIRETTORE GENERALE DELLA SANITÀ MILITARE**

Messaggio indirizzato dal Generale Isp. Rodolfo STORNELLI ai componenti i Corpi Sanitari dell'Esercito, della Marina e dell'Aeronautica Militare:

**U**fficiali, Accademisti, Sottufficiali, Soldati, Personale Civile e Religioso della Sanità Militare, la legge inesorabile del tempo conclude il mio servizio dopo 40 anni di attività.

Non è mia intenzione ripercorrere in questo messaggio le fasi, né fare il consuntivo della mia lunga carriera e tanto meno ricordare i miei entusiasmi, le mie speranze, le mie delusioni, il rammarico per quel che poteva essere e non è stato, le recriminazioni per inevitabili errori.

Mi preme solo riaffermare che in tutti questi anni ogni atto della mia vita, del mio servizio è stato dettato da una fede indiscussa nell'Istituzione e da una sincera onestà intellettuale per migliorarla.

Fedele a una coerente continuità storica ho raccolto il testimone passatomi dai predecessori e, sul loro esempio, ho seguito la via per la valorizzazione della Sanità Militare e la gratificazione dei suoi operatori.

Con quali risultati non sta a me giudicarlo.

Quali prospettive si offrono al futuro dell'Istituzione non saprei delineare.

La crisi che da molti anni colpisce la Sanità Pubblica del Paese, e di riflesso i nostri servizi sanitari, non sembra purtroppo attenuarsi.

Spero tuttavia che le Autorità politiche, militari ed amministrative del Paese vogliano risvegliare l'attenzione, la sensibilità e l'impegno per sostenere e rilanciare il nostro Servizio e le numerose istanze di miglioramento culturale, tecnico e strutturale che proponiamo già da molti anni. Continuando ad operare e ad attendere, non ci venga meno la fiducia, la determinazione, la volontà di eccellere nei valori etici, professionali e militari.

Invio un sincero atto di ringraziamento a tutti i validi e fedeli collaboratori, al personale militare, civile e religioso che mi ha seguito e sostenuto in questi lunghi anni di lavoro; a tutti un augurio ed un incoraggiamento.

Alle giovani leve dell'Accademia di Sanità Interforze, istituzione che ha avuto il merito di salvare la





*Sanità Militare da una sicura vanificazione istituzionale, un particolare riconoscimento e un atto di fede, nel momento in cui cominciano ad assumere importanti responsabilità direttive molti dei suoi figli, secondi a nessuno per scienza, coscienza e forma militare.*

*Auspico che l'Accademia di Sanità Interforze sia presto riunita nelle sue tre componenti di terra di cielo e di mare e che al di sopra degli imprevidenti corifei che gridano per la sua soppressione, abbia vita e successo, prosegua ad assolvere l'altissimo compito sociale, occupazionale e formativo che la distingue. Sia, oggi per il domani, garanzia di un reclutamento sicuro ed affidabile, sostenuta sempre dal preclaro Ateneo Fiorentino, ancora meglio inserito ed integrato nella sua struttura ordinativa.*

*Giovani Accademisti di Sanità, fratelli di ben più alte e privilegiate Accademie Militari, date buona prova di voi stessi, date dimostrazione che il binomio medico e militare riunisce in voi le migliori espressioni delle due condizioni di vita.*

*Ufficiali, Sottufficiali, Soldati di Sanità dell'Esercito, della Marina e dell'Aeronautica, siate fieri di voi, del lavoro umile e silenzioso che svolgete quotidianamente, della gloriosa Bandiera che, spiritualmente, tutti vi identifica e vi accomuna, siate il nostro orgoglio e la nostra speranza.*

*Auguro al mio successore di poter porre, finalmente, l'ultima tessera del grande mosaico che stiamo componendo da molti anni, per una Sanità Militare unificata nello spirito e nella prassi, forte culturalmente e professionalmente, agile ed efficiente nell'impiego operativo.*

*A tutti non un addio; passo a far parte della schiera dei veterani, quei veterani che una volta fatto il giuramento alla Patria e ad Esculapio restano, quasi in una continuità simbolica, "sacerdotes in aeternum" al servizio dell'Uomo, della Società, dell'Istituzione.*

VIVA L'ITALIA,  
VIVA LA SANITÀ MILITARE

Roma, 10 Novembre 1993

Il Direttore Generale della Sanità Militare  
Gen. Isp. me. Rofoldo STORNELLI



## IL GENERALE C.S.A. PASQUALE COLLARILE NOMINATO DIRETTORE GENERALE DELLA SANITÀ MILITARE

Al Generale STORNELLI è succeduto, nella carica di Direttore Generale della Sanità Militare, il Ten. Gen. C.S.A. Pasquale COLLARILE.

Nell'assumere la carica il Generale COLLARILE ha indirizzato il seguente messaggio:



**C**on vivissimo orgoglio assumo l'incarico di Direttore Generale della Sanità Militare consapevole di dover affrontare compiti di grande responsabilità e complessità in un momento di particolare importanza per la Sanità Militare e, più in generale, per l'intera Sanità nazionale, della quale la prima è inconfutabile, peculiare componente.

Rivolgo anzitutto un ossequio e sincera gratitudine alle Superiori Autorità che mi hanno accordato la loro fiducia nell'attribuirmi il prestigioso incarico ed un affettuoso, riconoscente saluto ai miei predecessori che, in quasi sei lustri di vita della Direzione Generale, con profonda dedizione ed illuminata competenza ne hanno progressivamente tracciato i lineamenti organizzativi e consolidato l'efficienza operativa.

Un particolare, caloroso saluto al mio diretto predecessore Generale Medico Rodolfo Stornelli e la mia più viva gratitudine per la cordiale amicizia ed attenzione che mi ha sempre riservato. Il suo

esempio, la sua appassionata attività, i nobili concetti contenuti nel suo vibrante messaggio conclusivo saranno punto di riferimento e traccia da seguire per il mio prossimo lavoro.

Ai Colleghi Capi dei Corpi e dei Servizi Sanitari di Forza Armata il mio fraterno e solidale saluto ed il caloroso invito a volerci ancora impegnare insieme, con sentito e concorde spirito unitario, nel rispetto delle peculiarità operative di ciascuna componente, in una continua e concreta collaborazione mirata a sostenere sempre più il prestigio, la vitalità, l'efficienza della Sanità Militare. Essa deve proporsi ancora e con sempre maggiore fermezza alle Istituzioni ed alla comunità nazionale con la forza dei suoi ideali e con il quotidiano impegno, espresso con l'elevata professionalità ed il preciso senso dello Stato che caratterizzano i suoi operatori.

Emblematico appare il ruolo di vero "protagonista" che la Sanità Militare ricopre, a lato della tradizionale e pur nobile funzione di "supporto logistico sanitario" a forze combattenti, ogni qual volta le nostre Forze Armate sono state impegnate negli ultimi anni in teatri operativi lontani, per finalità di ordine, pacificazione, aiuto ed assistenza ad infelici popolazioni. Di questo ampio, impegnativo e, per



*certi aspetti, nuovo ruolo della Sanità Militare non possiamo che essere consapevoli ed orgogliosi.*

*Rivolgo ancora un cordiale saluto alla benemerita Associazione Nazionale della Sanità Militare, alla Croce Rossa Italiana, da sempre embricata alla Sanità Militare per finalità ed operatività, al Giornale di Medicina Militare, prezioso strumento di testimonianza e divulgazione del nostro lavoro e della nostra ricerca scientifica.*

*Ufficiali, Accademisti, Sottufficiali, Militari dell'Esercito, della Marina e dell'Aeronautica, Personale civile sanitario, tecnico, amministrativo che opera nell'ambito della Sanità Militare: a voi mi rivolgo quali principali artefici della nostra efficienza, esortandovi a continuare a compiere, sempre e tutto, ciascuno il proprio dovere.*

*Tale condizione, tanto più significativa quanto maggiori sono le rinunce o i sacrifici che l'accompagnano, è preliminare ed indispensabile perché la Sanità Militare sia ancora più compresa, rispettata e gratificata; perché possa realizzarsi quel riordino o riassetto normativo, funzionale ed economico, da troppo tempo promesso, che le conferisca piena dignità ed efficienza e dia serenità e fiducia a chi vi opera.*

*Tali gli obiettivi che dobbiamo perseguire.*

*A voi tutti il mio augurio ed il mio cordiale saluto.*

*Roma, Gennaio 1994*

*Il Direttore Generale della Sanità Militare  
Ten. Gen. C.S.A. Pasquale COLLARILE*

#### **Ten. Generale C.S.A. Prof. Pasquale COLLARILE**

- Nato a Benevento nel 1932.
- In Aeronautica dal 1958. Vincitore di concorsi per Ufficiali Medici nelle tre Forze Armate, è in Servizio Permanente Effettivo nel Corpo Sanitario Aeronautico dal 1960.
- Ha ricoperto incarichi dirigenziali in Servizi Sanitari di Basi operative aeroportuali ed Enti centrali; tra questi: la Direzione di Sanità della II R.A., la Scuola Militare di Sanità Aeronautica, il 4° Reparto dello Stato Maggiore Aeronautica, il 5° Reparto dell'Ispettorato Logistico.
- È stato Presidente della Commissione Medico-Legale e Direttore dell'Istituto Medico-Legale A.M. di Roma (1981-88).
- Nel 1991 Magg. Generale-Ispettore a disposizione del Direttore Generale della Sanità Militare e poi Capo del Servizio di Sanità dell'Aeronautica.
- Promosso Ten. Generale e Capo del Corpo Sanitario Aeronautico nel dicembre 1992.
- Ha frequentato la 42ª Sessione del Centro Alti Studi della Difesa e numerosi altri corsi di interesse professionale e militare in Italia e all'estero ed ha svolto intensa attività didattica.
- Ha conseguito numerosi titoli scientifici ed accademici tra cui:
  - Specializzazione in Cardiologia ed in Medicina Aeronautica e Spaziale;
  - Libera Docenza in Malattie Infettive;
  - Idoneità Nazionale a Primario Ospedaliero e Direttore Sanitario;
  - È stato per molti anni assistente in un Istituto Clinico dell'Università di Roma ed è autore di numerose pubblicazioni ed articoli scientifici e divulgativi.
- È Vice Presidente dell'Associazione Italiana di Medicina Aeronautica e Spaziale.



## L'ISTITUTO CHIMICO FARMACEUTICO MILITARE: UN'INDUSTRIA FARMACEUTICA DI STATO

G. Polidori

M. Pulcinelli

G. Santoni

Le Forze Armate hanno esigenze farmaceutiche assolutamente particolari, derivanti sia dalla loro attività normale di guarnigione, sia dalle situazioni eccezionali di addestramento e di impiego.

In guarnigione, la vita collettiva comporta presidi speciali di ordine non tanto terapeutico, quanto soprattutto preventivistico, quali difficilmente si riscontrano nelle collettività civili.

Nell'attività addestrativa il supporto terapeutico è essenzialmente rappresentato da interventi di emergenza, di pronto soccorso e di tipo profilattico in relazione ai rischi specifici legati non soltanto alle modalità di impiego, ma anche alle diverse esigenze di vita campale per lo più in situazioni ambientali ed igieniche precarie.

In caso di impiego operativo, sia nel territorio nazionale che al di fuori dei confini nazionali, le esigenze terapeutico-profilattiche acquistano un aspetto particolarmente rilevante ed assolutamente prioritario per la stessa efficienza degli uomini e, in definitiva, per il successo dell'operazione.

Questa differenziazione delle esigenze di intervento farmacologico difficilmente può essere sopportata efficacemente e con la dovuta tempestività dall'industria farmaceutica civile.

Essa, infatti, strutturata per esigenze di tipo convenzionale, è commisurata ad una routine assistenziale indirizzata alla cura delle patologie prevalenti in certe aree geografiche e risponde altresì a criteri di tipo economico talora contrastanti con le reali esigenze terapeutiche. Situazioni di emergenza possono non trovare l'opportuna e tempestiva soddisfazione o possono comunque innescare situazioni di crisi produttiva a carico delle industrie private.

Si rende perciò particolarmente utile, per le esigenze delle FF. AA., una forma di approvvigionamento autonomo, differenziato e commisurato alle loro

particolari caratteristiche operative.

Ciò appare ancor più necessario quando si pensi che in Italia, per effetto della legge 382/1978, le FF. AA. sono tenute a partecipare al concorso in interventi a favore delle popolazioni colpite da calamità naturali, purtroppo molto frequenti e di notevole intensità nel nostro Paese. In tali casi, si dovrà provvedere non soltanto alle necessità dei contingenti militari mobilitati, ma anche a quelle delle popolazioni colpite dalle calamità. La disponibilità immediata dei sussidi terapeutici è indispensabile, ed il ricorso all'industria privata non garantisce la tempestività dell'intervento per i tempi e per un settore così diversificato di produzione.

E' per questo motivo che, fin dal lontano 1853, prima ancora dell'avvenuta unità d'Italia, nel Regno di Sardegna, a Torino, fu creato un Istituto Chimico Farmaceutico Militare. Esso fu trasferito nel 1931 nella città di Firenze, dove attualmente occupa un'area di circa 55000 mq., impiegando un totale di circa 250



Fig. 1 – Ingresso principale dell'Istituto Chimico Farmaceutico Militare.





Fig. 2 – Veduta aerea del complesso industriale.

persone, in parte militari e in parte civili. È alle dirette dipendenze della Direzione Generale della Sanità Militare, supporta tutte le FF.AA. di terra, di mare e dell'aria, e si configura come una vera e propria azienda farmaceutica di Stato.

Dal 1978 la denominazione dell'Istituto è stata modificata in Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare.

Lo Stabilimento non si limita alla produzione di materiale farmaceutico, ma svolge anche compiti di ricerca scientifica in stretto collegamento con l'Istituto Superiore di Sanità, che è l'organo di più alto livello nazionale nel campo della Sanità Pubblica, e con alcune Università.

È inoltre l'organo di consulenza tecnica del Ministero della Difesa per i problemi farmaceutici. Non è da trascurare, infine, l'attività addestrativa svolta nei confronti del personale tecnico adibito ai vari settori produttivi.

Per assolvere a queste molteplici finalità, lo Stabilimento abbraccia un ampio panorama produttivo, anche tenendo conto di quelli che sono ritenuti "farmaci essenziali" dalle direttive dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Allo stato attuale esso produce:

– 176 farmaci preconfezionati di cui: – 99 galenici, secondo il Formulario Galenico Nazionale; – 77 farmaci generici;

– 28 tipi di materiali di medicazione;

– 18 prodotti igienici e cosmetici;

– 13 presidi tecnici per uso medico o chirurgico (Tab. 1).

Con la propria produzione lo Stabilimento copre un'ampia gamma terapeutica di base (Tab. 2).

È poi da tenere in considerazione particolare l'approntamento di unità sanitarie campali di pronto

Tabella 1 – S.C.F.M. Produzione e allestimenti sanitari

Categoria merceologica	NR. (245)
Galenici Preconfezionati (F.G.N.)	99
Generici	77
Presidi medico-chirurgici	13
Materiali di medicazione	28
Igienici-cosmetici	18
Unità sanitarie campali	10

Tabella 2 – Produzione S.C.F.M. per categoria terapeutica

Categoria terapeutica	Formulazioni S.C.F.M. (Nr)
– Analgesici	5
– Anestetici locali	5
– Antiallergici antistaminici	2
– Antidoti e disintossicanti	22
– Articolari antiflogistici	7
– Broncopolmonari	12
– Cardiovascolari	9
– Chemioterapici	11
– Dermatologici	15
– Disinfettanti	10
– Diuretici	2
– Ematologici	14
– Epatobiliari	2
– Gastrointestinali	10
– Metabolici	5
– Neurologici	8
– Oftalmici	12
– Ormono-ortoterapici	3
– Otorino-laringologici	8
– Radioprotettivi decontaminanti	5
– Spasmolitici	5
– Urogenitali	2
– Vitamine e coenzimi	6



impiego, strutturate sia per gli usi strettamente militari, sia per quelli civili.

È da sottolineare l'attività di produzione del generico la cui adozione, in alternativa con le specialità, si va rapidamente diffondendo in considerazione della notevole riduzione dei costi che esso comporta. Germania, Gran Bretagna, Stati Uniti, a quanto risulta hanno favorito la politica della prescrizione del generico. Nel Massachusetts, il farmacista è autorizzato, sia pure entro determinati limiti, a intercambiare la specialità prescritta dal medico con l'equivalente generico.

Un settore che impegna molto attivamente lo Stabilimento è quello degli antidoti. È stato approntato un apposito kit, la cosiddetta D.I.S.A. (Dotazione Interforze Sanitaria Antiveneni) differenziando gli antidoti contenuti, mediante differenti bande di colore a seconda del tipo di intossicazioni. Trattasi di una cassetta contenente, oltre la dotazione farmacologica necessaria, suggerita dalla Società Italiana di Tossicologia Clinica, anche un poster, contenente dati sommari sull'approccio da tenere nei confronti della persona colpita, ed una guida per la corretta utilizzazione degli antidoti. La dotazione farmacologica viene solo in parte acquisita dal libero commercio; in parte viene approntata nello stesso Stabilimento, per la difficile reperibilità non solo delle preparazioni farmaceutiche, ma addirittura delle materie prime. Sono stati approntati antidoti contro metalli e radionuclidi, solventi organici, pesticidi, gas tossici, farmaci stupefacenti, tossici alimentari e veleni animali, ecc. (Tab. 3).



Fig. 3 – Attrezzature per la preparazione delle soluzioni iniettabili.

A scopo esemplificativo viene presentata la dotazione del kit in antidoti per metalli pesanti e radionuclidi (Tab. 4).

Tabella 3 – Categorie di antidoti presenti nella Disa

Categoria	Formulazioni
	S.C.F.M. NR
Antidoti per farmaci	13
Antidoti per solventi organici	2
Antidoti per prodotti vari	4
Antidoti per metalli pesanti e radionuclidi	11
Antidoti per prodotti organici	2
Antidoti per pesticidi	4
Antidoti universali o di primo approccio tossicologico	8

Tabella 4 – Antidoti per metalli pesanti e radionuclidi

- Alginato di Sodio, buste 5 g
- Desforoxamina (Desferal), flac. 500 mg
- DTPA Calcio trisodico f 200 mg / ml 5 ml
- DTPA Calcio trisodico, sol. 1%, 500 ml
- EDTA Calcio disodico, f sol. 10%, 10 ml
- Mercaptopropanolo (BAL), f 200 mg / 2 ml
- Penicillamina (Pemine), cps 150 mg
- Rodizonato di Potassio, buste da 1 g
- Ferrocianuro Ferrico Potassico, cps 500 mg
- Sodio Solfato, sol. 10% f 5 ml
- Potassio Ioduro, sol. 50% flac. 30 ml

La D.I.S.A. è disponibile anche per le collettività civili o per i singoli cittadini.

Una citazione particolare merita la produzione dei cosiddetti "farmaci orfani". Trattasi di un problema di grande rilevanza sociale, già posto all'attenzione dei tecnici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, ed oggetto di cooperazione internazionale, specialmente nei confronti dei Paesi in via di sviluppo. Non è tuttavia un problema nuovo, se già nel 1983 il Presidente americano Reagan promulgò l'Orphan Drug Act. Come è noto vengono chiamati "farmaci



orfani" quei prodotti (farmaci, diagnostici, vaccini ecc.) potenzialmente utili, ma non disponibili sul mercato per mancanza di interesse commerciale e che comprendono fra l'altro: farmaci per malattie rare, farmaci per malattie diffuse in Paesi particolarmente poveri, farmaci di uso potenzialmente ampio, ma non brevettabili, farmaci non stabili a rapida scadenza o rapidamente deperibili, ecc. Solo un'Industria Farmaceutica di Stato che non ha evidentemente scopo di lucro, può dedicarsi alla produzione di tali farmaci, accantonandone eventualmente scorte sufficienti a

fronteggiare ogni richiesta di origine nazionale od internazionale. È a questa produzione che si dedica lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare. Nel 1991 furono fornite al Ministero della Sanità un milione di compresse di Ioduro di potassio; ad altri enti sanitari civili sono stati forniti chinina in fiale, apomorfina in compresse, melatonina, bradichinina, ecc., anche per sperimentazione clinica (Tab. 5, 6). È appena il caso di ricordare che, in tempi passati, l'impiego sistematico della chinina nei Paesi ex coloniali vi aveva praticamente eradicato la malaria.

*Tabella 5 – Preparazioni farmaceutiche effettuate per il Ministero della Sanità*

Anno	Prodotto	Quantità NR
1965/66/67/68/69	PAM g 0,50 + solvente	39.593
1968	Sulfanilamidometossipiridazina 0,25 tav.	10.000
"	" " 0,50 "	490.000
1978/84/87/88	Chinina cloridrato mg 500, 1 cc fiale	25.850
1991	Potassio ioduro compresse	1.000.000

*Tabella 6 – Preparazioni farmaceutiche effettuate per altri enti sanitari*

1979/80	Apomorfina HCl fiale	Osp. Civ. GR, BN, ecc.	1.250
1982	Preparato polivitaminico	Casa di Cura Oltrarno (FI)	360.000
	Fenolo al 7% fiale	Casa di Cura Val di Sieve (FI)	200
1983	Chinina HCl fiale	Casa di Cura ed Enti vari (TN)	100
	Alcool etilico 96% fiale	Casa di Cura Val di Sieve (FI)	10.000
	Fenitoina sodica cpr	Clin. Neur. Univ. Firenze	10.000
1984	Chinina HCl fiale	Casa di Cura ed Enti vari (TN, PA, BO, FI, TO)	15.000
1985	Fenitoina sodica cpr	Clin. Neur. Univ. Firenze	10.000
1986	Naloxone HCl fiale	Ist. Pat. Med. Univ. Firenze	2.400
	Chinina HCl fiale	Osp. Meyer Firenze	200
1987	Naloxone HCl fiale	Ist. Pat. Med. Univ. Firenze	500
	Naltrexone	Ist. Pat. Med. Univ. Firenze	1.000
	Apomorfina HCl fiale	Ist. Farmacologia Univ. CA	3.000
1991	Sodio Benzoato flac.	Osp. Meyer Firenze	107
	Eparina alto dos. fiale	Osp. Meyer Firenze	100
	Fenitoina sodica cpr	Clin. Neur. Univ. FI	3.000
1992	Melatonina cpr	Clin. Med. IV Firenze	1.000
	Bradichinina fiale	Centro Cefalee Firenze	100
	Apomorfina cpr	Clin. Neur. Univ. Pisa	1.000



Sul problema dei "farmaci orfani" lo Stabilimento ha svolto e svolge anche un'intensa attività di ricerca e di divulgazione scientifica. Il 7 ottobre 1989, a Firenze, fu promosso proprio dall'Istituto un Convegno nazionale sui farmaci orfani, che ebbe un grandissimo successo di pubblico e di consensi. A seguito delle risultanze di quel Congresso lo Stabilimento ha intrapreso ricerche sulla preparazione di principi attivi difficilmente reperibili in commercio, soprattutto utilizzabili nel campo degli antidoti, quali ad es. il sale calciotrisodico dell'acido pentetico, il potassio rodizonato, il Blu di Prussia, l'obidossima, la pralidossima, il dimercaptopropanolo (B.A.L.) e i suoi derivati idrosolubili (ad es. il DMSA, ac. dimercaptosuccinico).

Un altro settore che impegna lo Stabilimento è quello della preparazione di farmaci già noti, ma utilizzati in dosaggi particolari, non facilmente reperibili sul mercato: è il caso dell'apomorfina, della lobelina, del sodio benzoato, della fenitoina sodica, ecc. Molti di tali preparati vengono normalmente forniti, anche a fini sperimentali, a Istituti Universitari ed a Istituzioni Internazionali. Da notare recentemente la disponibilità offerta dallo Stabilimento per la fornitura di bustine contenenti sali sodici e sali potassici da utilizzare per la reidratazione orale dei bambini colpiti da diarrea, nell'ambito del programma di aiuti dell'U.N.I.C.E.F.

La disponibilità teorica di un numero elevato di donatori di sangue, rappresentato dai contingenti di giovani alle armi, omogenei per età e tutti rigorosamente controllati dal punto di vista sanitario, ha fatto sì che lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare si facesse carico, sin dal 1953, di una Banca Militare del Sangue la cui attività – raccolta, tipizzazione, immunocontrollo, separazione, congelamento – si pone come un punto di riferimento sicuro non soltanto per le esigenze militari, ma anche e soprattutto per le esigenze delle strutture sanitarie civili, in situazioni sia di normale routine terapeutica, che di emergenze calamitose.

Ciò che, comunque, caratterizza un'industria farmaceutica di Stato, è la cosiddetta "strategia delle scorte", cioè la disponibilità di materie prime e prodotti finiti in quantità tale da rispondere alle necessità anche straordinarie, semplici o complesse, con un livello di integrazione e di prontezza impensabili per un'azienda privata, che viceversa tende ad operare per ridurre e giustamente al minimo

l'immobilizzo di capitale, nella logica del "just in time". In questo quadro si pongono interventi di solidarietà internazionale effettuati con estrema tempestività dallo Stabilimento su richiesta di Organismi internazionali (Tunisia, Bosnia, Somalia, Albania, ecc.). Per la Romania, l'intervento fu richiesto alle h. 16.00 del 24 dicembre 1990; alle ore 24.00 dello stesso giorno (vigilia di Natale) 6 autocarri pesanti carichi di materiale lasciarono lo Stabilimento per recarsi all'aeroporto di Pisa (Tab. 7). In Albania dal 1991 vengono sistematicamente spediti, con frequenza pressoché mensile, farmaci e materiali sanitari che vengono distribuiti dagli Ufficiali medici e far-

Tabella 7 – Aiuti Romania 1990

Materiali sanitari inviati		
Tipo	Volume mc	Peso kg
Tavolette e fiale	15,5 (25,5)	5000 (6000)
Sol. infusionali	5 (15)	2750 (5250)
Medicatura varia	24 (45)	2400 (3450)
Sol. disinfettante	(15)	(7750)
N.B.: i quantitativi tra parentesi si riferiscono ai materiali residui disponibili.		
Elenco dettagliato dei materiali inviati		
Prodotto	U.M.	Quantità
Fasce mussola m. 5x0,09	NR	45.000
Comp. mussola cm. 18x40	NR	27.000
Triangoli tela	NR	3.360
Cotone	KG	360
Sol. NaCl 0,9% flac. 0,5 L	NR	1980
Sol. glucosata 5% flac. 0,5 L	NR	1.320
Ac. acetilsalicilico cpr	NR	1.200.000
Ampicillina cps	NR	518.400
Cloramfenicolo cps	NR	50.000
Eritromicina cpr	NR	96.000
Tetraciclina cps	NR	76.800
Diazepam cpr	NR	10.000
Sulfametossipiridazina cpr	NR	300.000
Adrenalina fiale	NR	9.000



Tabella 8 – Materiali Sanitari inviati in Tunisia (1992)

Denominazione	Quantità (NR)
<i>Materiali sanitari vari</i>	
Nebulizzatore per anestes.	20
Compr. muss. 18x40 pacco 12	10.000
Coperte isotermitiche	200
Bende pneum. arti infer.	200
Bende pneum. arti sup.	200
Triangolo tela grezza cot.	20.500
Fascia cambric 5x007	30.000
Pacchetto medicazione ind.	30.000
Fascia idr. 5x009	50.000
Retelast 2	100
Retelast 4	100
Retelast 6	100
Spille di sicurezza	50
Lampade a pile per ORL	20
Stetoscopio	20
Sfigmomanometro	20
Martello per riflessi metal	20
Bacinelle inox 10x6x20	20
Sonde SAFAR	40
Filo sutura seta e catgut	40
<i>Medicinali</i>	
Lidocaina HCl 50 mg fiale	100
Acqua bidistill. 10cc fial.	200

Tabella 9 – Materiali Sanitari inviati in Bosnia (1992)

Denominazione	U.M.	Quantità (NR)
<i>Medicinali</i>		
Disinfettante monodose benzalc. clor.	NR	250.000
Cloramfenicolo caps 250 mg bocc.	NR	50.000
Pom. contro le scottature tub.	NR	3.000
Prednisone mg 5 tav. boccetta	NR	50.000
Sulfametossipiridazina mg 500 bocc.	NR	100.000
Tetraciclina cloridrato tav. blister	NR	100.800
Vitam. C mg 500 tav. bocc.	NR	300.000
Polivitaminica conf. blister	NR	48.000
Doxiciclina iclato caps. blister	NR	7.200
Acido Tranexamico 500 mg/ml fiala	NR	9.600
Soluz. levulosio 10% 500 ml flac.	NR	2.004
Soluz. glucos. 5% flebo flac. 500 ml	NR	1.500
Soluz. Benzalc. cloruro 10% flac. 200 ml	NR	15.000
Diazepam 2 ml 10 mg fiala	NR	4.500
Lidocaina cloridr 50 mg/5 ml fiala	NR	4.000
Soluz. Ringer lattato 500 ml flac.	NR	792
Pom. antiust. argento sulf. 1% ml 30	NR	5.000
Pom. contro le scottature tub.	NR	3.000
Cefalessina mg 500 tav. bocc.	NR	150.000
Diazepam mg 5 tav. bocc.	NR	15.000
Eritomic. stear. mg 500 tav. bocc.	NR	30.000
Paracetamolo mg 500 tav. blister	NR	153.000
Loperamide cloridr. mg 2 tav. bocc.	NR	50.000
Ampicillina mg 500 caps. blister	NR	50.400

macisti italiani nei centri di Valona e di Durazzo; ed è allo studio l'istituzione di un sostegno tecnico e professionale per lo sviluppo di un'autonomia produttiva da parte dell'Albania, così come già avvenne per la Somalia nel 1950-56. (In Tab. 8, 9 i materiali inviati in occasione di alcuni altri interventi di cooperazione internazionale).

L'attività produttiva dello Stabilimento non si limita ai farmaci, ma si estende anche ad allestimenti campali. Un'apposita Sezione allestisce una vasta gamma di cofani sanitari, preparati con sistema modulare, per renderne più rapido il caricamento e per consentirne lo stoccaggio in piccolo spazio. Nei cofani sanitari vengono inseriti farmaci e strumenti sanitari di vario tipo a seconda dell'impiego previsto. Anche i Reparti campali di sanità e gli Ospedali da campo vengono approntati col sistema modulare e sono attualmente dotati di attrezza-

ture utilizzabili anche per esigenze delle emergenze civili. La maggior parte di essi è aviolanciabile.

Questo complesso impegno produttivo, e la specializzazione che lo caratterizza, comporta un continuo lavoro di ricerca e di studio, che viene compiuto in collaborazione sia – come si è accennato – con l'Istituto Superiore di Sanità, sia con Istituti Universitari, che con altre aziende farmaceutiche nazionali. In Tab. 10 sono riportate le formulazioni studiate presso lo Stabilimento in previsione dell'inserimento di queste nel Formulario Galenico Nazionale.

Un'attrezzatura strumentale molto aggiornata consente lo sviluppo di ricerche incentrate essenzialmente sulla sintesi di sostanze di raro impiego, sulla relazione farmaco-soggetto biologico, sulla farmacocinetica, sulla sintesi e sullo studio dei metaboliti di sostanze tossiche, sulla distribuzione



Tabella 10 – Preparazioni effettuate per l'Istituto Superiore di Sanità (anni 1990-92)

<i>Preparazioni antalgiche per il cancro terminale</i>	
Morfina solfato cpr mg 20-40-60	1990
Codeina fosfato 30 mg+Paracetamolo 325 mg	
Ossicodone cl. 5-10 mg+Paracetamolo 325 mg	
Codeina fosfato 60 mg cpr+cps	
Morfina cl. sciroppo 0,25%	
<i>Compresse</i>	
Clorfeniramina maleato mg 4	1991
Metoclopramide monocloridrato mg 10	
Nifepidina mg 10	
Dapsone mg 50	
Isosorbide dinitrato mg 5 (cpr. sublinguali)	
Propranololo HCl mg 40-80	
Clortalidone mg 25	
Dapsone mg 100	
Ibuprofene mg 200-400-600	
Potassio ioduro mg 65-130	
Spiroonolattone mg 50-100	
Alfa-metildopa mg 250-500	
Acido iopanoico mg 500	
Niclosamide mg 500 (masticabile)	
Furosemide mg 500	
Acetazolamide mg 250	
<i>Fiale</i>	
Dimercaprol (Bal) 5%	1992
<i>Pomate</i>	
Pomata antiustioni tubo 30 ml	1992

statistica delle varianti atipiche delle colinesterasi plasmatiche, sulla tecnologia farmaceutica, ecc.

In Tab 11 sono riportate alcune delle linee di ricerca sviluppate presso lo Stabilimento ed in Fig. 1 è rappresentato lo schema del collegamento per le ricerche bibliografiche on line con il sistema Medlars e E.SA.-IRS di Frascati.

Tabella 11

### Ricerche chimico-farmaceutiche

- Preparazione di nuove formulazioni e convalida delle relative metodiche analitiche per il F.G.N. Istituto Superiore di Sanità.
- Messa a punto e convalida di metodiche analitiche per il controllo di preparazioni farmaceutiche complesse con tecniche spettrofotometriche U.V. in derivata ed H.P.L.C.  
*Dipartimento di Scienze Farmaceutiche Università degli Studi di Firenze.*
- Studio di formulazione per compresse Apomorfina.  
*Clinica Neurologica, Università degli Studi di Pisa.*
- Studi di preformulazione (compatibilità tra principi attivi e tra principio attivo ed eccipienti) con tecniche DSC, spettrofotometria IR in riflettanza diffusa, RX.  
*Dipartimento di Chimica Inorganica Università di Perugia.*
- Separazione di nuovi prodotti di sintesi con HPLC preparativo.  
*Dipartimento di Scienze Farmaceutiche Università degli Studi di Firenze.*
- Sintesi di materie prime per allestimento DISA (DTPACaNa, Cobalto Edetato, Pralidossima, derivati idrosolubili del Dimercaprol).

### Ricerche di Tossicologia e Farmacologia

- Studio sulla distribuzione dei portatori di colinesterasi atipiche nei soldati di leva.
- Sintesi di metaboliti della Dimetilformammide.  
*Servizio P.I.S.L.L. USL 10/D Firenze.*
- Studi di farmacocinetica su nuovi inibitori delle Benzilamminossidasi tissutali.  
*Dipartimento di Farmacologia Università degli Studi di Firenze.*
- Studi di farmacocinetica di preparazioni a base di fenitoina.  
*Clinica Neurologica, Università degli Studi di Firenze.*



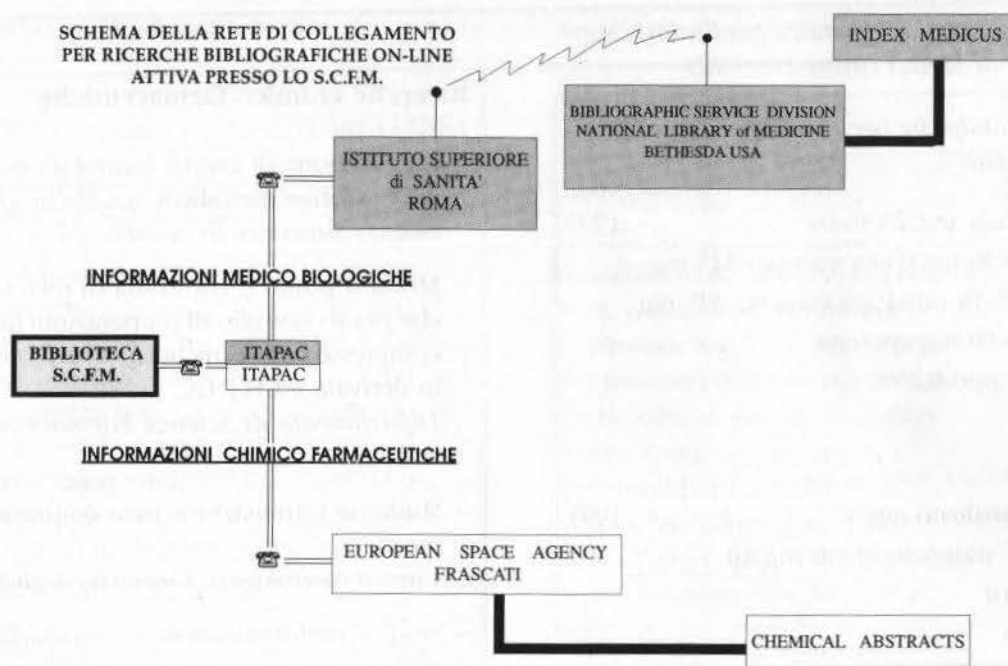


Fig. 1

La connotazione di Industria Farmaceutica di Stato ha consentito allo Stabilimento di svolgere altresì, in collaborazione con gli Organi ministeriali preposti, una intensa attività di controllo sull'igiene industriale in campo farmaceutico, particolarmente per quel che concerne la lavorazione delle fibre di cotone, dell'olio medio di catrame, di prodotti iodati, o nel controllo della sicurezza di macchinari ed impianti di nuova fabbricazione anche in relazione alle norme di sicurezza della Comunità Europea. I risultati di questo lavoro hanno avuto una importanza decisiva anche nell'ambito della fabbricazione e dell'approvvigionamento di macchinari ed impianti di produzione far-

maceutica e nell'ottimizzazione dei cicli produttivi nelle aziende farmaceutiche nazionali.

In conclusione lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare non si pone come un'alternativa all'Industria farmaceutica nazionale; ma si pone in termini di complementarità per la soluzione di tutti quei problemi che l'industria privata non potrebbe essere chiamata a fronteggiare per motivi non soltanto tecnici, ma anche e soprattutto economici; e si pone altresì come Organo tecnico dello Stato, al servizio non soltanto della collettività militare, ma anche della comunità civile in ogni situazione, normale o di emergenza, anche internazionale.



## CISTI RADICOLARI: 80% DELLA PATOLOGIA CISTICA DEL CAVO ORALE

Renato Scotti di Uccio

Domenico Sabatucci\*

Le cisti radicolari sono delle cavità contenenti liquido che possiamo ritrovare sia nell'osso che nei tessuti molli; nel cavo orale si possono avere entrambi questi tipi.

Le cisti radicolari appartengono alla classe di cisti a derivazione odontogena, la loro formazione non può prescindere dalla presenza del dente e dalla pregressa flogosi odontogena. L'eziopatogenesi delle cisti è da attribuire alla attivazione di residui di cellule epiteliali (residui di Malassetz) presenti nelle vicinanze dell'apice radicolare e tutto il legamento. Tali residui sono i resti della lamina dentale che ha dato origine all'organo dello smalto.

La flogosi odontogena (parodontite apicale o laterale cronica) va a stimolare la proliferazione di queste cellule epiteliali, le quali, andando incontro ad un disfacimento della loro porzione più interna, provocano la cavitazione della struttura e la formazione della cisti. Le cisti radicolari, come le altre cisti, hanno uno sviluppo molto lento, il loro accrescimento sembra attribuirsi al continuo passaggio di elettroliti dalla parte esterna a quella interna della membrana cistica. Infatti i componenti macromolecolari presenti nel lume della cisti non potendo oltrepassare la membrana richiamano per osmosi sostanze micromolecolari e liquido tissutale (1). L'aumento del contenuto determina una pressione di accrescimento, tale pressione quindi esercitata sull'osso circostante alla cisti provoca un suo lento riassorbimento e di conseguenza l'espansione della cisti stessa.

Il liquido contenuto all'interno non è quasi mai limpido, poiché il distacco di frammenti cellulari e i processi flogistici rendono questo contenuto di colore

bruno e viscoso; normalmente sono presenti cristalli di colesterina. La parte cistica è costituita da uno strato esterno connettivale ed uno interno epiteliale.

La parte esterna è aderente alla parete ossea ma si lascia facilmente scollare a meno che non siano intervenuti processi flogistici che provocano delle aderenze al tessuto osseo. L'epitelio interno è di tipo malpighiano; a volte si può trovare un epitelio cilindrico o cubico che rappresenta l'organizzazione delle cellule di Malassetz (8); a seguito di infezioni si ritrovano spesso nelle pareti infiammate infiltrazioni linfoplasmacellulari. Il decorso clinico è lento e progressivo.

La tumefazione cistica non è dannosa ma può provocare per atrofia da compressione una vasta distruzione dello scheletro facciale. La radiografia rappresenta il mezzo diagnostico più importante (4), la cisti si evidenzia con una radiotrasparenza a margini netti. La loro immagine è raramente confondibile tranne quando queste sono di piccole dimensioni; va quindi fatta diagnosi differenziale con i granulomi apicali.

Un altro caso in cui si parla di cisti radicolari è quello laterale alla radice. Si manifestano a seguito di una parodontite cronica dove sono interessati residui epiteliali della guaina di Hertwig. In questi casi l'elemento dentale è vivo a differenza delle cisti radicolari apicali dov'è necrotico. Si possono trovare cisti radicolari laterali con dente necrotico, in questi casi siamo in presenza di canali radicolari laterali che hanno stimolato la formazione delle cisti (5).

È possibile ritrovare cisti radicolari in soggetti totalmente edentuli in sedi dove l'elemento dentario non è presente; questo tipo di cisti radicolare è chiamata anche cisti residua, in quanto residua dopo l'estrazione dell'elemento dentario che l'ha provocata.

All'esame clinico quando si tratta di grosse cisti si può evidenziare una tumefazione non dolente alla

(\*) Odontoiatra - Consulente Reparto Stomatologico.



palpazione con consistenza pergamenacea. Non danno alcuna sintomatologia e non riassorbono le radici dei denti adiacenti ad esse (3) ma possono divaricarle. L'antro del seno mascellare può essere ridotto dalla espansione di una cisti in zone limitrofe, il nervo alveolare inferiore viene dislocato dalla cisti ma non compresso.

Il trattamento delle cisti è senz'altro chirurgico. È sempre consigliabile l'asportazione totale della cisti; ma quando questa è molto grande si preferisce fare la marsupializzazione (11): cioè il collegamento dell'epitelio interno della cisti con quello della bocca, utilizzando poi degli otturatori in resina per mantenere la pervietà del lume.

Dopo aver preso visione degli esami ematochimici di routine, delle radiografie, ed esame obiettivo, la tecnica chirurgica di Partsch II segue queste direttive: anestesia locoregionale, incisione mucoperiostale un dente oltre la zona cistica per evitare che il pertugio osseo vada a finire sull'incisione primaria. Una volta esposto l'osso, con una fresa a rosetta montata su micromotore ed abbondante irrigazione di soluzione fisiologica, si espone la parete esterna delle cisti.

Dopo aver creato un buon accesso si procede facendo attenzione a non rompere la cisti ed enuclearla, questo può essere fatto con un cucchiaio chirurgico ed una pinzetta anatomica. Estratta la cisti si effettua una buona toilette chirurgica e si passa alla sutura (10).

A volte può essere necessario usare dei materiali sostitutivi dell'osso quando il cavo cistico è molto grande. I vantaggi della tecnica di Partsch I rispetto alla Partsch II sono: asportazione completa della cisti, possibilità di esame istologico completo, basso rischio di recidiva, rigenerazione ossea quasi completa.

## CASI CLINICI

### Caso 1

Paziente di circa 45 anni di età, sesso femminile. All'esame radiografico dell'ortopantomica di routine si rivelava la presenza di una cisti radicolare in zona 2.1. Il soggetto, parzialmente edentulo, ha subito una ricostruzione protesica sullo stesso elemento (Fig. 1.1)

Al momento della chirurgia si è notato la grandezza di tale cisti della dimensione di un cece circa (Fig. 1.2).



Fig. 1.1



Fig. 1.2



La terapia di enucleazione ci ha garantito la guarigione del sito con la conservazione dell'elemento dentario (Fig. 1.3).



Fig. 1.3

#### *Caso 2*

Giovane ragazza di circa 23 anni di età: si è presentata da noi per l'estrazione dei denti del giudizio. All'esame ortopantomorico si evidenziava una cisti radicolare in zona 2:1 (Fig. 2.1).

L'elemento dentario interessato aveva una cura canalare incompleta, si è quindi passati alla terapia chirurgica di enucleazione mantenendo il dente dopo averlo apicectomizzato. La grandezza della cisti era circa 8 mm di diametro (Fig. 2.2).

Dopo un anno di controllo (Fig. 2.3).

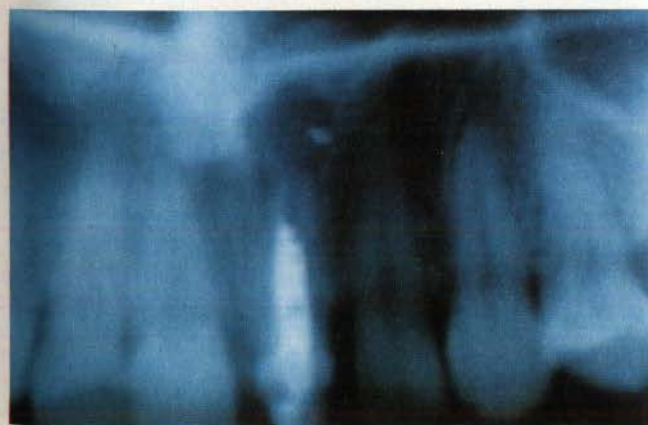


Fig. 2.1



Fig. 2.2



Fig. 2.3



### Caso 3

Anziana signora: si presenta alla nostra osservazione con una fistola cutanea sotto il mento (Fig. 3.1).

Si è subito pensato ad una fistola oro-cutanea. Dopo aver fatto la radiografia ortopantomica si è notato una lesione a carico del 33 (Fig. 3.2).

Si è quindi aperto il lembo mucoperiostale, esposto l'osso, estratto la cisti (Fig. 3.3/3.4) ed apicectomizzato il canino.



Fig. 3.1



Fig. 3.2



Fig. 3.3



Fig. 3.4





Fig. 3.5

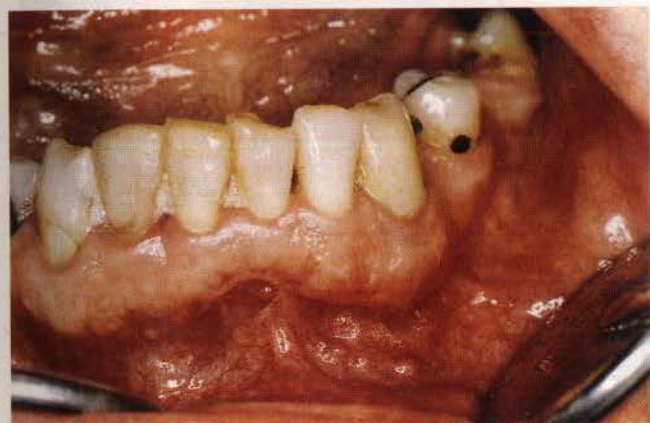


Fig. 3.6

Dopo soltanto due mesi dall'intervento si può notare come la comunicazione sulla cute del mento sia quasi totalmente scomparsa e la guarigione con lievissimi esiti cicatriziali (Fig. 3.5/3.6).

#### Caso 4

Paziente maschio di circa 45 anni di età (Fig. 4.1).

Arriva alla nostra osservazione per una visita di controllo, vista la mancanza in arcata del dente 1.3 si



Fig. 4.1



Fig. 4.2

richiede ortopantomica (Fig. 4.2).

Successivamente da questa risulta che il dente 1.3 era incluso e in zona 2.2-2.3 era presente un'area di rarefazione. In questa sede il paziente ci riferiva che 15 anni prima fu operato per una cisti radicolare mascellare. Si è quindi pensato di intervenire eliminando gli elementi interessati e la cisti. Poiché il paziente richiese di conservare tali elementi, abbiamo pensato di apicectomizzare e fare una chiusura retrograda; certo con un pò di remore, visto che la cisti era già recidivata. Una volta aperto il lembo la corticale vestibolare era molto sottile, infatti la cisti era subito





Fig. 4.3



Fig. 4.4



Fig. 4.5

al disotto di essa (Fig. 4.3).

Si è potuto notare la grande cisti che si è aperta e quindi beante nel cavo osseo, abbiamo ben enucleato la cisti e ripulito il cavo osseo (Fig. 4.4).

La cisti (fig. 4.5) aveva eroso le due corticali potendo mettere in comunicazione la corticale vestibolare con quella palatale. Si è fatta l'apicectomia con chiusua retrograda e quindi abbiamo chiuso il lembo (Fig. 4.6/4.7).

## CONCLUSIONI

Il trattamento chirurgico di questo tipo dà reazione post-operatoria sicuramente più eclatante della





Fig. 4.6



Fig. 4.7

marsupializzazione di una cisti ma la possibilità di poter effettuare un esame istologico completo ci dà una maggiore sicurezza. Inoltre una corretta diagnosi e terapia ci porterà sicuramente a risultati positivi nei confronti di questo tipo di patologia, anche in ambiente ambulatoriale.

**Riassunto.** — In questo articolo sono esposti aspetti clinico-teorici, genesi e trattamento delle cisti radicolari.

Il rinvenimento di cisti radicolari è molto frequente nella pratica odontoiatrica quotidiana; il corretto esame diagnostico ed il comportamento terapeutico nei confronti di questa patologia è estremamente importante per l'odontoiatra.

Vengono qui presentati quattro casi clinici con particolare riguardo alla tecnica chirurgica di Partsch II (enucleazione totale).

**Résumé.** — Dans cet article on expose les aspects cliniques théoriques, l'étiologie et le traitement des kystes radiculaires.

Il est très fréquent, dans la pratique quotidienne, qu'on retrouve des kystes radiculaires, l'examen diagnostique correct et le choix thérapeutique dans le cas de cette pathologie est extrêmement important pour le dentiste.

On présente ici quatre cas cliniques avec un'attention particulière à la technique chirurgique Partsch II (énucléation totale).

**Summary.** — In this paper theoretical and clinical aspects, etiology and management of radicular cysts are discussed.

Finding radicular cysts is very frequent; a correct diagnosis and therapeutical behaviour as regards this pathology is extremely important for dentists.

Four cases are presented here particularly referring to the Partsch II surgical technique (total exstraction).



## BIBLIOGRAFIA

- 1) Frenkel Aderhold Leilich Raetrke: «La chirurgia odontoiatrica ambulatoriale 1991, scienza e tecniche». Dentistica ed internazionali;
- 2) Benagiano A.: «Patologia odontostomatologica». Utet, 1972;
- 3) Archer W.H.: «Oral and maxillo faccial surgery». Ed V.W.I. Saunders Co, Philadelphia 1975;
- 4) Langland O.E., Langlais R.P., Morris C.R.: «Principi e pratica di radiologia panoramica». Verducci Ed., 1983;
- 5) Cirincione M., Faldini G., Boldrini S., Bagnagatti A.: «Le cisti ondogene radicolari e follicolari nei bambini». Dentista moderno 6/, 1055-1061, 1989;
- 6) Bella G., Russo S., Messina G., Badalà A.: «Considerazioni sulle fistole cutanee odontogene». Dentista moderno 10, 2353-2360, 1989;
- 7) Vignoletti G., Colombari R.: «Il significato clinico del tragitto fistoloso». Dentista moderno 3, 496, 1986;
- 8) Palattella G., Ruggeri B., Massi C., Balatella A.: «Rinvenimento di epitelio respiratorio in cisti odontogene mandibolari». Dentista moderno 10, 2547, 1989;
- 9) Aschieri E.: «L'enucleazione delle cisti in ambulatorio». Dentista ,oderno 10, 2371, 1988;
- 10) Modica R.: «Trattato di tecnica chirurgica». Vol. XX, 1, Ed. Piccin;
- 11) White D.E.: «Cisti della cavità orale». Manuale di chirurgia orale pratica, Ed. Scienza e tecnica dentistica int. 1976;
- 12) Bucci E., Bucci P., Martina R., Di Lauro F.: «Cisti follicolare con particolare riguardo al recupero funzionale degli elementi dentali intracistici». Min. Stan. 3, 469, 1985.



## PATOLOGIE DERMATOLOGICHE DEGLI ATLETI

S. Chimenti<sup>o</sup>

Negli ultimi anni le patologie dermatologiche legate alle attività sportive sono aumentate di frequenza. La loro importanza è in relazione al fatto che possono costituire un reale ostacolo alla performance degli atleti.

La pratica sportiva può essere causa diretta delle affezioni cutanee, ovvero elicitare o aggravare lesioni dermatologiche preesistenti. In ambito militare l'importanza dello studio del tegumento è legata al fatto che lo sport costituisce una caratteristica fondamentale e istituzionale delle Forze Armate.

Scopo di questa disamina è quello di soffermarci sulle diverse problematiche dermatologiche connesse con le attività sportive.

Le malattie cutanee direttamente provocate dallo sport sono molteplici e possono essere suddivise in base alla loro etiopatogenesi in traumatiche, ambientali ed infettive.

Gli atleti vanno frequentemente incontro a lesioni traumatiche, che possono essere acute o croniche. Le prime comprendono lesioni bollose, abrasioni, lesioni a carattere emorragico ed infiammatorio.

Le patologie croniche includono tilomi, duri, ipercheratosi e papule piezogeniche dolorose.

Le *lesioni bollose traumatiche*, di frequente riscontro nei soggetti che praticano sport, sia a livello amatoriale che agonistico, sono dovute ad un eccessivo e prolungato attrito a carico degli strati superficiali della cute. Le forze di taglio responsabili di tali lesioni determinano una bolla intraepidermica, in genere al di sotto dello strato granuloso, o dermoepidermica a contenuto sieroso o sieroematico. Esse si verificano di solito a livello delle superfici d'appoggio delle estremità delle dita delle mani e dei piedi, della regione calcaneale e delle callosità. La temperatura ambientale caldumida ne favorisce la formazione; altri fattori favorenti possono essere la conseguenza di esercizi inusuali

F. La Rosa<sup>^o</sup>

nella prima fase della preparazione atletica e l'uso di scarpe nuove, non adeguate e scarsamente traspiranti. La prevenzione di queste lesioni si attua con l'uso di calze morbide e spesse, per attutire gli effetti del continuo microtraumatismo, e preparati in polvere con potere assorbente che tengono asciutta la cute dei piedi; può essere di valido ausilio l'uso di due paia di calze di tessuto differente o l'asportazione delle callosità nelle aree dove se ne verifica cronicamente la formazione. Da un punto di vista terapeutico è consigliabile svuotare le bolle del loro contenuto lasciando integro il tetto, in modo tale da permettere una protezione naturale dei tessuti sottostanti, ed eventualmente l'uso di particolari creme antibiotiche per prevenire un'infezione batterica (1, 2, 3 4).

Una patologia molto comune negli atleti sono le *abrasioni*, graduate usando un sistema simile a quello impiegato per le ustioni. Le abrasioni di primo grado sono superficiali, in quelle di secondo è interessato il derma superficiale e in quelle di terzo il derma a tutto spessore.

Gli sport più a rischio sono il ciclismo (di rilievo frequente è il cosiddetto *road rash*) e le discipline di lotta dove il campo di gara ha un fondo in materiale sintetico (5). Tra i tipi particolari di abrasioni merita una menzione speciale il *capezzolo del maratoneta*, universalmente conosciuta come *jogger's nipple*. Tale lesione è caratterizzata dalla comparsa a livello dell'areola mammaria e del capezzolo di erosioni e fissurazioni molto dolorose, e si verifica in seguito al trauma meccanico provocato dal prolungato attrito della cute con la maglietta. Colpisce più frequentemente gli uomini in quanto le atlete sono protette dall'uso del reggiseno. Utili mezzi di prevenzione sono l'uso di pomate grasse sulle aree cutanee interessate o la protezione delle stesse mediante l'applicazione di un cerotto (1).



Nell'ambito delle dermopatie traumatiche un posto importante è occupato dalle *patologie emorragiche*. Tra queste gli ematomi sono di frequente riscontro negli atleti che praticano sport in cui vi sia contatto fisico: tipico è l'ematoma sottofasciale tibiale anteriore nel calcio e nel judo, e quello dell'avambraccio nel tiro con l'arco. In questo gruppo di lesioni sono inoltre comprese alcune patologie che talora possono essere di difficile diagnosi o trattamento come l'ematoma subungueale, le petecchie palmoplantari e l'ematoma auricolare del lottatore (6).

L'*ematoma subungueale* (black toe) è secondario al distacco parcellare dell'unghia dal proprio letto in seguito ad un ripetuto trauma della parte distale con la porzione anteriore della scarpa. Clinicamente si manifesta, nella forma acuta, con la comparsa di una macula bleu-nerastra spesso assai dolorosa a carico dell'unghia di un dito del piede. Nelle forme ad esordio subdolo va posta la diagnosi differenziale con il melanoma subungueale. Tale lesione si osserva soprattutto nei tennisti (tennis toe), dove interessa il primo o il secondo dito dei piedi e nei maratonei (jogger toe), dove solitamente si riscontra a livello del terzo, del quarto e del quinto dito (7-8).

Le *petecchie palmoplantari* (black heel e black palm) sono rappresentate da chiazze puntiformi isolate o disposte a piccoli gruppi, di colorito nero, bluastro, asintomatiche, localizzate ai talloni o al palmo delle mani. A livello degli arti inferiori si repertano frequentemente nei cestisti, nei tennisti e nei calciatori. A carico degli arti superiori sono state descritte nei golfisti e nei pesisti. La diagnosi differenziale va posta essenzialmente con il melanoma (1, 3) Foto n. 1.

L'*ematoma auricolare* del lottatore è un'affezione conosciuta sin dall'antichità (Statua del pugilatore del Museo Nazionale di Roma) ed è dovuto alla rottura della cartilagine auricolare con conseguente versamento ematico. Gli atleti a rischio per tale patologia sono i pugili ed i lottatori. Se non trattata prontamente si può avere in seguito una alterazione fibrosclerotica del padiglione auricolare con la classica conformazione a "cavolfiore" (9-10).

Per quanto concerne le dermopatie traumatiche infiammatorie acute particolare menzione merita il *turf toe*. Questa lesione clinicamente si manifesta con la comparsa di dolore, edema ed eritema della superficie dorsale dell'alluce, con contemporanea tendinite acuta dei flessori e degli estensori. Si tratta di un problema molto comune negli atleti che praticano

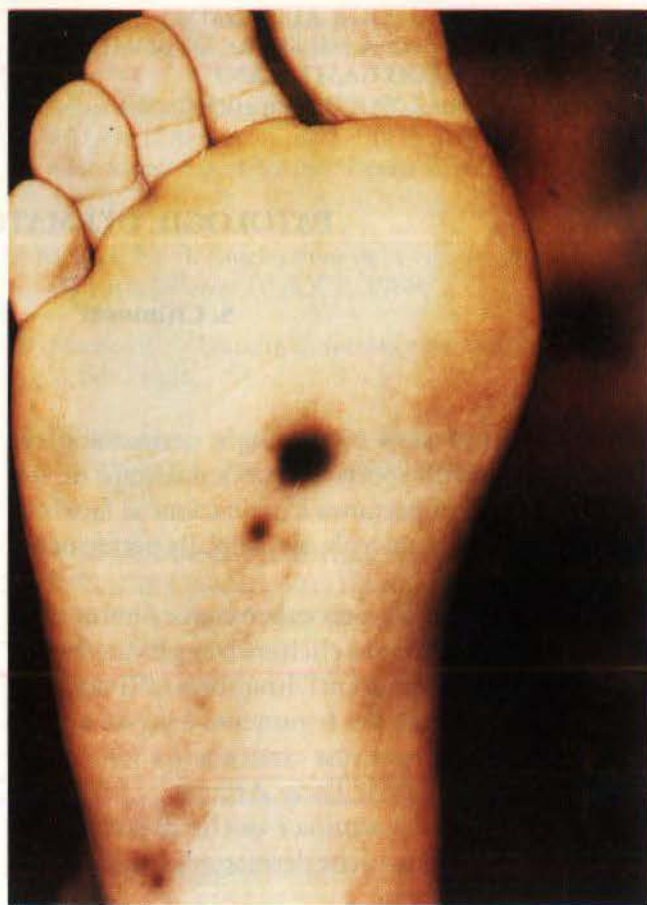


Foto 1 – Petecchie plantari.

attività sportiva su campi in erbetta sintetica. Il trattamento più efficace consiste nell'uso di creme ad azione antiflogistica, oltre all'allontanamento dai campi di gioco sino alla scomparsa della sintomatologia (3, 11).

Le dermopatie traumatiche croniche sono il risultato di un ripetuto microtraumatismo nello stesso punto o dello sfregamento della cute contro la parte di attrezzi sportivi non perfettamente aderenti, provocando una risposta cutanea che si estrinseca nella formazione di tilomi, duri e papule piezogeniche dolorose.

I *tilomi* sono aree circoscritte di ipercheratosi di protezione indotte da continui microtraumi, che si manifestano come placche di colorito giallobruno, in genere indolori. Tali lesioni sono presenti praticamente in tutti gli sportivi, anche se per quello che riguarda la localizzazione ogni sport ha la sua sede preferenziale: un indurimento palmare è tipico dei ginnasti per il contatto ripetuto con gli attrezzi,



un'ipercheratosi palmare si può osservare nei velisti, nei canoisti, negli alpinisti e negli sciatori, un'ipercheratosi perineale è peculiare dei fantini e dei ciclisti. È utile tuttavia sottolineare che la formazione dei tilomi viene sfruttata in alcuni casi in vicinanza delle gare: basti pensare ai pesisti che ottengono in tal modo una migliore presa degli attrezzi (1, 3, 12, 13).

I *duroni* sono callosità osservabili a livello dei punti prominenti della sommità del secondo, del terzo e del quarto dito del piede; si associano spesso a patologie ortopediche, quale ad esempio il piede cavo, e all'uso di calzature inadeguate. Clinicamente si caratterizzano per la presenza di una zona di ipercheratosi centrale circondata da tessuto corneo ispessito: la cute circostante appare eritematosa e la pressione provoca dolore, risultando pertanto altamente invalidanti per l'atleta (1, 3, 12, 13).

Le *papule piezogeniche* sono noduli dolorosi rotondeggianti, del diametro medio di circa 1 cm, di colorito giallastro, dovute ad un'erniazione del tessuto adiposo del derma nella zona mediolaterale del piede, reperto frequente nei triatleti e nei fondisti. Tali affezioni sono talmente invalidanti da impedire la pratica sportiva: attualmente non esiste alcun tipo di rimedio ottimale (1, 6).

Altre dermatopie traumatiche di minore rilievo e comunque quasi mai invalidanti sono le patologie a carico degli annessi, quali onicolisi, paronichie, onicodistrofie e alopecia traumatica da frizione ripetuta (2, 3).

Un altro capitolo importante della "dermatologia sportiva" riguarda lo studio delle lesioni cutanee causate dall'esposizione, durante l'attività sportiva, all'irraggiamento solare ed a fattori climatico-ambientali sfavorevoli come temperature elevate o rigide, o quelle secondarie all'attività fisica effettuata in piscina o al mare.

Le dermatopie, dovute all'irraggiamento solare, interessano gli atleti che praticano sport all'aria aperta, al mare o in montagna, ed i ciclisti. Esse si localizzano a livello delle parti corporee scoperte. A questo gruppo appartengono dermatosi che si determinano in seguito ad un'unica (ustioni e fotosensibilizzazioni) o a ripetute esposizioni solari (invecchiamento cutaneo precoce, cheratosi attiniche, epitelomi spino e basocellulari e melanomi).

Le *ustioni solari* sono caratterizzate essenzialmente da due fasi cliniche, la prima costituita da un eritema che compare dopo circa mezzora dall'irraggiamento

solare, e una seconda in cui il quadro clinico si manifesta in tutta la sua gravità dopo circa 14-20 ore con un eritema più marcato accompagnato da edema e sensazione di bruciore; nei casi più gravi si ha la formazione di vescicole e bolle. Dopo qualche giorno si osserva esfoliazione a grandi lembi e pigmentazione melanica irregolare. Tali patologie si rinvencono più di frequente in alcune discipline praticate al mare o in montagna in quanto la rarefazione dello strato atmosferico e la funzione di specchio del mare o della neve determinano un'aumentata quantità di radiazione solare assorbita dalla cute (14) Foto n. 2.

Le *fotosensibilizzazioni* si manifestano come eruzioni cutanee anomale secondarie al contatto con agenti fotosensibilizzanti quali essenza di bergamotto, olio di cedro, essenze di limoni etc. o all'assunzione di fenotiazine, tetracicline, sulfamidici etc. Tali lesioni sono dovute al fatto che l'agente fotosensibilizzante capta una parte dell'energia solare e subisce conseguentemente delle modificazioni che determinano



Foto 2 – Ustione solare.



un'anormale reazione cutanea (6).

Le lesioni cutanee da fotoesposizione cronica sudette, benché siano più frequenti e precoci negli appassionati degli sport alpini o acquatici, si osservano inoltre nei ciclisti, nei marciatori e nei golfisti. Accanto ad un precoce invecchiamento cutaneo alcune statistiche hanno posto in rilievo come in questi sportivi vi sia una maggiore incidenza di epitelomi spino e basocellulari. Per quel che riguarda poi i ciclisti, autori anglosassoni hanno coniato il termine di *melanoma del ciclista* per definire la neoplasia melanocitica che si localizza a livello degli arti negli appassionati di tale sport (2, 3, 14).

La prevenzione di tutte le lesioni secondarie all'esposizione solare si avvale dell'uso razionale degli schermi solari.

Le temperature ambientali elevate possono causare negli atleti la cosiddetta *miliaria*, che si osserva alle nostre latitudini nei periodi estivi, in particolar modo in quegli atleti che presentano una marcata iperidrosi o che indossano indumenti poco traspiranti. La patogenesi di tale affezione è da ricondurre all'ostruzione dei pori sudoriferi e all'accumulo di sudore nel dotto escretore con conseguente formazione di piccole vescicole non confluenti, pruriginose, che si localizzano preferenzialmente a livello del tronco, del dorso delle mani e della fronte. La prevenzione di tale tipo di lesioni si attua mediante l'uso di indumenti non occludenti (6).

L'esposizione a temperature rigide può determinare la comparsa di diverse patologie cutanee quali il congelamento (superficiale o profondo) ed il lupus pernio.

Il "freddo", per azione diretta, può determinare il congelamento delle regioni cutanee coperte e non. Tale affezione può interessare solo la cute (frost nip), come si osserva di frequente negli appassionati degli sport alpini a livello delle regioni scoperte, o colpire anche i tessuti più profondi (frost bite): tipico è il congelamento penieno nei praticanti lo jogging. Le lesioni trovano il momento patogenetico fondamentale nella maggior richiesta di ossigeno dovuta all'attività sportiva, nella ridotta tensione di ossigeno dell'aria rarefatta e nell'anossia cutanea secondaria alla vasocostrizione. Sintomo precoce è il dolore di tipo urente, quindi le zone cutanee diventano anestetiche per ricoprirsi successivamente di flittene o escare. Il congelamento può essere favorito dal vento, dall'umidità e dal contatto con oggetti metallici. La

prevenzione si può attuare mediante l'uso di creme idratanti e pomate grasse (6, 15).

Il *lupus pernio* è una affezione localizzata perlopiù ai piedi, alle mani, alle orecchie ed al naso, dovuta all'azione diretta del freddo; da un punto di vista clinico si presenta come una lesione edematosa di colorito bluastrò intensamente pruriginosa che risolve spontaneamente nell'arco di qualche giorno (3, 6, 15, 16).

Anche la pratica degli sport acquatici espone all'eventuale rischio di patologie cutanee.

In piscina, ad esempio, si possono osservare dermopatie correlate all'uso del cloro impiegato come strumento profilattico della diffusione di patologie infettive (*dermatite irritativa al cloro*). Inoltre è stata descritta una patologia denominata *green hair* che si caratterizza per un'alterazione dei capelli che assumono una colorazione verdastra. Colpisce solitamente i soggetti con capelli biondi o grigi dopo una lunga stagione in piscina e la sua patogenesi sembra risiedere nella deposizione di sali di rame a livello della matrice dei capelli (1, 6).

Negli sport acquatici che si praticano in mare le dermopatie tipiche sono dovute alle lesioni prodotte dal contatto con *organismi marini* e dal costume da bagno *negli amanti della pesca subacquea* (17).

La cute è soggetta all'azione lesiva di numerosi agenti infettivi, in modo particolare se viene intaccata la sua integrità chimico-fisica. L'esposizione dello sportivo a fattori che possono alterarla quali traumi, distermie, agenti chimici e ipersudorazione facilitano lo sviluppo di patologie infettive virali, batteriche, micotiche e parassitarie.

Le patologie da virus tipiche degli sportivi sono le infezioni da Herpes virus, il mollusco contagioso e le verruche.

L'infezione da Herpes simplex di tipo 1 è frequente in tutte le discipline sportive in cui vi sia contatto fisico come la lotta, il judo e il rugby, ed è universalmente conosciuto come *herpes gladiatorum*. L'infezione si instaura a seguito dei contatti diretti. Le lesioni si caratterizzano per la loro sede a livello delle porzioni laterali del volto e del collo. Il trattamento preventivo consiste nell'allontanare i soggetti malati dalle competizioni sino alla loro guarigione (18, 19).

Le *verruche*, particolarmente quelle che si localizzano a livello delle regioni plantari, sono di frequente riscontro negli sportivi e sono dovute ad infezione da Papova virus. Clinicamente si possono presentare



isolate, multiple o a mosaico. Fattori favorenti sono la macerazione cutanea e l'uso di spogliatoi e docce comuni. Il trattamento curativo deve essere poco invasivo al fine di evitare un prolungato periodo di inattività dell'atleta: per tale motivo gli autori anglosassoni consigliano di curarle mediante l'uso di acido salicilico al 40% (18, 20).

Il *mollusco contagioso* è di frequente riscontro negli atleti che praticano lo jogging nei boschi e le lesioni si localizzano tipicamente a livello delle gambe. I microtraumatismi legati al contatto con piante possono determinare la porta d'entrata del virus. Il trattamento consiste nell'asportazione delle lesioni mediante curette (18).

Le infezioni batteriche, come l'*impetigine* e le *follicoliti*, spesso si sviluppano dopo un trauma. Infatti queste patologie si possono osservare in coloro che praticano sport dove c'è contatto fisico e possono rivestire carattere epidemico.

Le follicoliti e i foruncoli si osservano a livello delle zone di attrito e sottoposte a macerazione, per cui possono costituire un problema importante per i ciclisti.

Nei praticanti gli sport acquatici si può riscontrare l'*erisipela*.

Da un punto di vista etiologico i batteri responsabili sono innumerevoli, ma i più frequenti sono gli Stafilococchi e gli Streptococchi per quel che riguarda i GRAM+ e gli Pseudomonas per i GRAM- (2, 18).

Altre patologie da batteri che si osservano negli atleti sono: a) l'*otite esterna del nuotatore* dove frequente è l'etiologia da Pseudomonas; b) la *malattia di Lyme* osservabile nei praticanti la corsa campestre (18, 21).

La patologia da miceti e da lieviti, molto diffusa in ambito sportivo, trae origine dal combinarsi di fattori molteplici che hanno come comune denominatore l'azione negativa nei confronti del mantello idrolipidico cutaneo.

A tal proposito è utile sottolineare l'uso di saponi e shampoo che alterano il pH del tegumento oppure la macerazione del corneo dovuta ad iperidrosi.

Le affezioni micotiche e da lieviti più frequenti negli sportivi sono le dermatofitosi inguinali, il piede d'atleta e le onicomicosi.

Le *dermatofitosi inguinali* sono favorite dall'abbondante sudorazione a livello delle pieghe. Si riscontrano frequentemente negli atleti di sesso maschile e sono caratterizzate da tipiche chiazze eritemato-squamose, disposte in maniera simmetrica alle regio-

ni inguino-crurali. I dermatofiti chiamati in causa in questa patologia sono il E. Flocculosum, il T. Rubrum e il T. Mentagrophytes. Nelle atlete invece si osserva l'intertrigine da Candida albicans più spesso associata a vulvovaginite (6, 18, 22).

Le *infezioni ungueali* più frequenti negli atleti sono sostenute da dermatofiti, in particolar modo da T. Rubrum e da T. interdigitalis, e fattori favorenti sembrano essere i microtraumatismi (2, 18) Foto n. 3.

Il *piede d'atleta* è un termine usato per definire le intertrigini interdigitopiantari. Solitamente vi è un interessamento bilaterale con una maggiore predilezione per il quarto spazio interdigitale. I segni clinici consistono nella presenza di squame biancastre e fissurazioni. Tale patologia è classificata in quattro forme a seconda dell'agente causale: a) dermatofizia semplice; b) dermatofizia complicata da batteri; c) lesioni macerative da GRAM-; d) infezioni da Candida albicans.

Gli sportivi più colpiti da tali affezioni sono quelli dove l'attività si svolge a piedi nudi o con calzature poco traspiranti. Atleti particolarmente a rischio sono i nuotatori e i ginnasti. La prevenzione si può attuare curando in maniera particolare l'igiene dei piedi (2, 18).

Per quel che riguarda le patologie da parassiti come la *pediculosi* e la *scabbia*, pur non essendo più frequenti in ambito sportivo rispetto alla popolazione generale, possono provocare delle piccole epidemie (18).

L'attività sportiva può aggravare un numero considerevole di dermatosi preesistenti: l'acne, la der-



Foto 3 – Onicomicosi delle dita dei piedi.



matite atopica e le dermatiti allergiche, le dermatosi fotosensibili come il lupus, l'eritema essudativo polimorfo e le porfirie, le orticarie fisiche incluse la dermografica, quella da freddo, da esposizione al sole, da pressione, colinergica, e la psoriasi dove si può avere una kobnerizzazione da sfregamento (2, 3, 23) Foto n. 4.

Tra queste caratteristica è la cosiddetta *acne meccanica*, che si presenta in quegli atleti affetti da acne volgare, che indossano elmetti o maschere protettive, come avviene ad esempio nei giocatori di football americano e negli schermidori (1).

Lo studio delle dermopatie correlate con la pratica sportiva, infine, assume particolare rilievo per il fatto che la cute costituisce un organo spia dell'assunzione di sostanze anabolizzanti. Infatti nei soggetti che fanno uso di tali prodotti è possibile osservare le seguenti patologie cutanee: cisti sebacee; acne cistica; rosacea; seborrea; alopecia androgenetica ed irsutismo (24).



Foto 4 – Psoriasi plantare aggravata dalla pratica sportiva.

In conclusione si può affermare che, dato il ruolo centrale che ha lo sport in ambito Forze Armate, è fondamentale che soprattutto il medico militare conosca in maniera approfondita le particolari dermopatie correlate alla pratica sportiva in modo tale da porre una diagnosi precoce e da instaurare una terapia efficace.

**Riassunto.** – Le lesioni cutanee correlate con l'attività sportiva costituiscono un problema di comune riscontro negli atleti.

Lo spettro di tali patologie varia da lesioni comuni e familiari come le bolle o i tilomi a dermopatie insolite e talora "esotiche".

Gli Autori puntualizzano le patologie elicitate dalla pratica sportiva sottolineando l'importanza per il medico militare di fare una diagnosi precoce e di instaurare una terapia efficace.

**Résumé.** – Les affections cutanées liées à l'activité sportive sont fréquemment observées chez les athlètes.

Ces pathologies comprennent des lésions communes comme les bulles et les cors mais aussi des dermatoses "exotiques".

Les Auteurs font une mise au point sur les dermopathies dues à la pratique sportive en soulignant l'importance pour le médecin militaire de les diagnostiquer précocement et de instaurer un traitement efficace.

**Summary.** – Skin lesions related to sport activity commonly occur in athletes.

The spectrum of these cutaneous disorders range from minor and more frequent lesions such as blisters and calluses to the unusual and sometimes "exotic" lesions.

The Authors point out the sport-related cutaneous diseases and underline the importance for the medical officer to make an early diagnosis and to start an efficacious therapy.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Basler R.S.W.: «Skin injuries in sports medicine». J. Am. Acad. Dermatol. 21: 1257-62, 1989;
- 2) Conklin R.J.: «Common cutaneous disorders in athletes». Sports Medicine 9: 100-119, 1990;



- 3) Atton A.V., Tunnessen Jr. W.W.: «The athlete and his skin». Clin. Rev. All. 6: 403-29, 1988;
- 4) Ramsey M.L.: «Managing friction blister of the feet». Phys. Sportsmed. 20 (1): 117-124, 1992;
- 5) Mellion M.B.: «Common cycling injuries». Sports Medicine 11: 52-70, 1991;
- 6) Binazzi M., Lisi P., Lombardi G. et al.: «Fisiopatologia e patologia cutanea dello sportivo». Medicina dello Sport 39: 449-471, 1983;
- 7) Scioli M.: «Managing toe nail trauma: subungual hematoma and seroma». Phys Sportsmed 20 (7): 107-111, 1992;
- 8) Katchis S.D., Hershnan E.B.: «Broken nails to blistered heels». Phys. Sportsmed. 21 (5): 95-104, 1993;
- 9) Grosse S.J., Lynch J.M.: «Treating auricular hematoma». Phys. Sportsmed. 19 (10): 99-102, 1991;
- 10) Lowery D.W.: «Soft tissue trauma of the head and neck». Phys. Sportsmed. 19 (10): 21-24, 1991;
- 11) Pine D.: «Artificial vs natural turf». Phys. Sportsmed. 19 (8): 125-128, 1991;
- 12) Brainard B.J.: «Managing corns and plantar calluses». Phys Sportsmed. 19 (12): 61-67, 1991;
- 13) Hodgkin S.E., Hoffmann T.J.: «Minimizing corns and calluses». Phys. Sportsmed. 18 (6): 87-91, 1990;
- 14) Bigard A.X.: «Particularités de la dermatologie en montagne». Méd. Sport 61 (1): 4-12, 1987;
- 15) Frey C.: «Frosbitten feet». Phys. Sportsmed. 20 (1): 67-76, 1992;
- 16) Robinson W.A.: «Competing with the cold». Phys. Sportsmed. 20 (1): 61-65, 1992;
- 17) Kizer K.W.: «When a stingray strikes». Phys. Sportsmed. 18 (8): 93-109, 1990;
- 18) Mosbah T.B., Piérard G.E.: «Dermatoses infectieuses chez les sportives». Rev. Med. Lie 45: 571-77, 1990;
- 19) Belongia E.A., Goodman J.L., Holland E.J. et al.: «An outbreak of herpes gladiatorum at high-school wrestling camp». N. Engl. J. Med. 325 (13): 906-910, 1991;
- 20) Ramsey M.L.: «Plantar Warts». Phys. Sportsmed. 20 (11): 69-88, 1992;
- 21) Schelkun P.H.: «Swimmer's ear». Phys Sportsmed. 19 (7): 85-90, 1991;
- 22) Ramsey M.L.: «How I manage jock itch». Phys. Sportsmed. 18 (8): 63-72, 1990;
- 23) Blumenthal M.N.: «Sports-aggravated allergies». Phys. Sportsmed. 18 (12): 52-66, 1990;
- 24) Scott M.J.: «Cutaneous side-effects of anabolic androgenic steroid use». Clin. Sport. Med. 1: 5-16, 1989.



## UN NUOVO METODO PER OTTENERE E LEGGERE LE AGGLUTINAZIONI: IL GEL TEST

Roberto Rossetti\*

### INTRODUZIONE

Le reazioni antigene-anticorpo dei globuli rossi sono usualmente rivelati da test di agglutinazione, in mezzi salini o macromolecolari, con o senza l'uso di particolari soluzioni a bassa forza ionica, sieri antiglobulinici e policationi.

Uno dei fattori più importanti di errore, in questi casi, è la lettura della reazione, soprattutto se essa è particolarmente debole. Per ottenere buoni risultati la reazione deve essere esaminata da personale qualificato e in tempi piuttosto brevi. Nonostante tutto insorgono ugualmente difficoltà nell'interpretazione della lettura della reazione di agglutinazione. Il "gel test" inizialmente fu sviluppato per standardizzare le reazioni di agglutinazione e per fissare gli agglutinati, in modo da permettere una lettura semplice, affidabile e soprattutto non soggetta a differenti interpretazioni.

Questo scopo è stato raggiunto con un nuovo procedimento (1) nel quale i globuli rossi vengono centrifugati attraverso un gel contenuto in uno speciale microtubo. Questo gel agisce come una trappola: i globuli rossi liberi si depositano sul fondo del microtubo, mentre gli agglutinati restano fissati nel gel per ore.

Il gel test è una metodica sensibile e semplice da eseguire; inoltre al gel si può aggiungere direttamente un reagente ed il test antiglobulinico può essere eseguito senza alcun lavaggio preventivo dei globuli rossi.

### RAZIONALE DEL LAVORO

Il gel test, dunque, può essere considerato un nuovo metodo per ottenere e leggere le agglutinzioni. Esso potrà sostituire molti test tradizionali se si eccettuano quelle reazioni dove si abbia bisogno di uno strato di dispersione nell'agglutinazione, come avviene nel metodo al Polibrene (2) (3). Ora descriveremo

tre test su gel: neutro, specifico e con l'antiglobulina. In tutti questi test l'agglutinazione avviene nel gel posto nel microtubo durante la centrifugazione.

#### 1) Test sul gel neutro

Il gel non contiene reagenti specifici; esso reagisce con la sua peculiare proprietà di intrappolare gli agglutinati.

Le emazie o la miscela di emazie e siero sono dispensate nella parte superiore del microtubo sopra il gel. Dopo la centrifugazione le reazioni negative sono chiare e si differenziano nettamente dalle positive, le quali a seconda dell'intensità della reazione presentano differenti aspetti.

La principale applicazione del test su gel neutro è per selezionare l'anticorpo ed identificare gli anticorpi trattati con enzimi o cellule non trattate e per eseguire la tipizzazione ABO indiretta.

#### 2) Test sul gel specifico

Il microtubo contiene una miscela di gel e reagente specifico (ad esempio anti-A, -B, -AB, -D, -c, -C, -E, -e, -K).

Tali gel sono utili per la determinazione dell'antigene. Le emazie non note vengono sospese in una soluzione enzimatica dispensata sul gel e centrifugata. All'inizio della centrifugazione le emazie vengono in contatto con il reagente specifico, e saranno agglutinate ed intrappolate nelle reazioni positive, mentre si depositeranno sul fondo nelle reazioni negative (figg. 1, 2 e 3).

#### 3) Test su gel per l'antiglobulina

Poiché il gel può separare le emazie dal loro mezzo di sospensione, è possibile semplificare notevolmente il processo del test antiglobulinico. Nel test



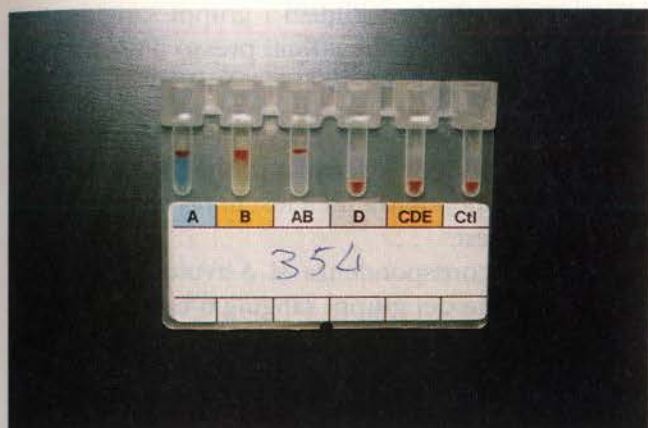


Fig. 1

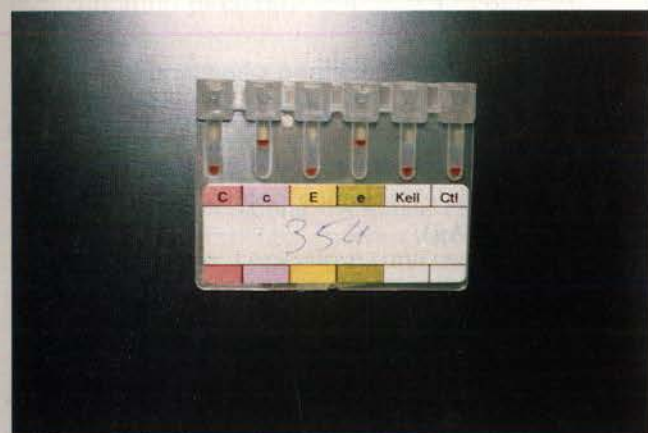


Fig. 2



Fig. 3

di Coombs indiretto, per esempio, 50  $\mu$ l di una sospensione di emazie allo 0,8% vengono pipettate in un gel contenente AGS, successivamente viene aggiunto il siero, dopo 30' di incubazione il microtubo viene centrifugato.

All'inizio della centrifugazione le emazie tendono a migrare nel gel poiché il mezzo nel quale esse sono sospese viene trattenuto al disopra. Per tale motivo si ottiene una buona separazione tra le emazie e il mezzo di sospensione senza effettuare nessun lavaggio delle emazie (4) (5).

Le emazie vengono dunque in contatto con l'AGS nella parte superiore del gel dando così vita alle reazioni positive o negative a seconda dei casi.

Per ottenere risultati ottimali devono essere utilizzate delle particolari provette più larghe nella parte superiore per permettere una incubazione dei reagenti al di sopra del gel. La parte contenente il gel deve essere relativamente lunga e stretta per garantire un contatto prolungato delle emazie con il gel durante la centrifugazione e per limitare la quantità del gel utilizzato e quindi i costi della metodica.

## MATERIALI

- 1) ID-Micro Typing Cards
  - "ABO/Rh" -A, B, AB, D; CDE, Ctl
  - "Reverse grouping with antibody screening" -A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B, O, I, II
  - "Rh-subgroups and Kell" -C,  $\bar{c}$ , E,  $\bar{e}$ , Kell, Ctl
  - "Liss/Coombs"
  - "Enzyme test"
  - "Cold agglutinins"
- 2) Red cell suspension solutions
  - "ID-Diluent 1"
  - "ID-Diluent 2"
- 3) Test cell reagents
  - "ID-Diacell ABO e I + II"
  - "ID-Diacell I + II + III"
  - "ID-Diapanel"

## METODI

- 1) Tipizzazione ABO ed Rh, sottogruppi Rh e Kell: si aggiungono 50  $\mu$ l di sangue da testare in apposite provette contenenti 0,5 ml di Diluente 1; dopo 10



minuti d'incubazione a temperatura ambiente si dispensano 10 µl di tale sospensione in ciascuno dei sei microtubi della scheda DIAMED. Dopo centrifugazione (10 minuti a 900 vpm) si legge la reazione.

2) Determinazione inversa del gruppo e screening degli anticorpi: 50 µl di emazie A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B, O, I, II vengono introdotte nei microtubi, 10' di incubazione a temperatura ambiente e centrifugazione, le schede vengono interpretate.

3) Ricerca ed identificazione degli anticorpi: esistono tre differenti Micro Typing Card (Liss/Coombs, Agglutinine fredde, Enzyme test).

*Metodo Liss/Coombs:* 50 µl di emazie sospese sono introdotte nei microtubi. Dopo l'aggiunta di 25 µl di plasma, l'incubazione per 15' a 37 °C e la centrifugazione, le schede possono essere interpretate.

*Agglutinine fredde:* la procedura è la medesima a quella sopra descritta, ma l'incubazione viene effettuata a 5-6 °C

*Enzyme test:* 50 µl di emazie sospese, 25 µl di Diluente 1 vengono aggiunte ai microtubi. Dopo incubazione per 10' a temperatura ambiente le schede vengono interpretate.

## RISULTATI

Abbiamo studiato 100 sieri di cui 4 positivi ai convenzionali test pretrasfusionali per la presenza di anticorpi antieritrocitari di vari specificità (tab. 1) e 96 negativi.

Tabella 1 – Specificità anticorpale dei 4 sieri positivi testati

Specificità	Numero
D	1
C	1
K	1
E	1

Su ogni campione è stata eseguita una ricerca di anticorpi antieritrocitari cimentando i sieri con emazie test commerciali (ORTHO). I sieri positivi sono stati cimentati con diversi "panel" commerciali a 11 cellule per l'identificazione di anticorpi irregolari (DIA Panel, DIA Med).

Sono stati inoltre studiati i gruppi sanguigni di 1.200 donatori di sangue affluiti presso il nostro centro trasfusionale dal 1-1-1990 al 1-9-1990.

*Ricerca anticorpi:* sia per quanto riguarda i sieri negativi che per quelli risultati positivi vi è stata una perfetta corrispondenza fra il test in provetta tradizionale e il gel-test.

Perfetta corrispondenza si è avuta anche nella determinazione dei gruppi sanguigni eseguite con le due differenti metodiche.

*Analisi dei costi:* nella Tab. 2 riportiamo un'analisi dei costi tenendo conto del tipo di sieri commerciali in uso nel nostro Centro Trasfusionale.

Nel conteggio non sono considerati ulteriori voci di spesa per la metodica tradizionale quali:

- provette di plastica da 5 ml a perdere;
- fisiologica per eseguire i lavaggi di emazie (2 litri al giorno);
- tempo del personale;
- costo manutenzione centrifuga lava-Coombs.

Inoltre per l'operatore, utilizzando il sistema ID Micro Typing, è grandemente ridotto il rischio di maneggiare materiale biologico potenzialmente pericoloso (HIV, HBsAg).

## DISCUSSIONE

I metodi immunoematologici, basandosi sull'e-moagglutinazione, scarsamente quantificabile ed altamente soggettivo, non hanno consentito l'introduzione di test automatizzati. Il gel test che abbiamo studiato utilizza come sistema rilevatore un gel destrano contenuto in microprovette. Tale test, come abbiamo visto, si è dimostrato specifico e sensibile consentendo in più un effettivo risparmio sia in termini di tempo che in termini di costi rispetto ai test convenzionali.

Il nostro scopo è stato appunto quello di valutare questi due test in vista di una applicazione pratica non solo per la routine del nostro Centro Trasfusionale, ma anche per la tipizzazione di massa dei militari di leva presso le caserme per poter disporre in caso di necessità (catastrofi naturali, situazioni belliche) di un cospicuo numero di donatori correttamente tipizzati senza possibilità di errore.

Possiamo, dunque, concludere che il gel test si è rilevato rapido e di esecuzione agevole, sensibile e specifico e che pertanto tale tecnica può essere utilizzata vantaggiosamente per la tipizzazione di massa.



*Tabella 2 – Valutazione costi reagenti metodica tradizionale versus  
ID Micro Typing System*

Analisi eseguita tenendo conto del tipo di sieri commerciali in uso nel Centro Trasfusionale e con una routine giornaliera così composta:

		Tradizionale	Sistema ID
Gruppi A B O	20		
Fenotipi Rh	5		
Gruppi indiretti	20		
Compatibilità	100	~ 350.000/die	~ 280.000/die
Ricerca anticorpi 3 cellule	20		
Coombs diretti	5		
Identificazione anticorpi	1		
Ricerca del D <sup>u</sup>	5		
Costo abbonamento pannelli per un anno di lavoro		~ 12.340.000	~ 4.392.000

Nel conteggio non sono considerate ulteriori voci di spesa per la metodica tradizionale quali:

- provette plastica 5 ml a perdere ~ 600 al giorno;
- fisiologica per eseguire i lavaggi emazie ~ 2 litri al giorno;
- tempo personale (riferito alla parte compatibilità e ricerca anticorpi);
- costo manutenzione eventuale centrifuga lava-coombs.

Inoltre per l'operatore (utilizzando ID Micro Typing System) è grandemente ridotto il rischio di maneggiare materiale biologico potenzialmente pericoloso (HIV, HbsAg).

**Riassunto.** – L'Autore ha valutato la sensibilità del gel-test utilizzato sia per la ricerca degli anticorpi che per la determinazione dei gruppi sanguigni.

**Résumé.** – L'Auteur a évalué la sensibilité du "gel-test" usé pour la recherche des anticorps même que pour la détermination des groupes sanguins.

**Summary.** – A new process for the detection of red blood cell antibody-antigene reaction is described. It is applicable to most of the tests performed in blood group serology. The procedures are standardized and easy, providing clear and stable reactions improving interpretation of results.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Lapiere Y.: «Procédé de mise en évidence d'agglutinats

érythrocytaires». French patent application 8502010 in Bulletin Officiel de Propriété industrielle, 33:, N. 2577321, 1986;

- 2) Lalezari P.: «A new method for detection of red cell antibodies». Transfusion, 8: 373-380, 1968;
- 3) Lalezari P., Jiang A.F.: «The manual polybrene test: a simple and rapid procedure for detection of red cell antibodies». Transfusion, 20: 206-211, 1980;
- 4) Graham H.A., Hawk J.B., Chachowski R., Savits S.R.: «A new approach to prepare cells for the Coombs test». Transfusion, 22: 208, 1982;
- 5) Kankura T., Kurashina S., Nakao M.: «A gel filtration technique for separation of erythrocytes from human blood». J. Lab. Clin. Med., 83: 840-844, 1974;
- 6) Low B., Messeter L.: «Antiglobulin test in low-ionic strength salt solution for rapid antibody screening and cross-matching». Vox Sanguinis, 26: 53-61, 1974;
- 7) Issitt P.D.: «Applied Blood Group Serology». 3rd Ed. Miami: Montgomery Scientific Publications, 49-50, 1985;
- 8) Hughes-Jones N.C., Polley M.J., Telford R., Gardner B., Kleinschmidt G.: «Optional conditions for detecting blood group antibodies by the antiglobulin test». Vox Sanguinis, 9: 385-395, 1964;
- 9) Ahn J.H., Rosenfield R.E., Kochwa S.: «Low ionic anti-globulin tests». Transfusion, 27: 125-133, 1987.



## IGIENE E SORVEGLIANZA SANITARIA NEGLI ALLOGGIAMENTI PROVVISORI IN CASO DI CATASTROFE NATURALE

Magg.me. Sebastiano Giallongo

Occuparsi dei problemi di igiene e sanità pubblica degli alloggiamenti provvisori in caso di catastrofe naturale significa considerare un gran numero di interventi che vanno dalle misure di risanamento ambientale e dall'oculata localizzazione delle "unità singole" e dei servizi di uso comune, alla pianificazione di interventi di profilassi immunitaria e non delle malattie infettive.

La problematica dell'igiene degli alloggiamenti temporanei si pone, e va affrontata correttamente, già al momento della scelta dei luoghi in cui predisporre le tende o altre strutture destinate ad accogliere gli sfollati.

In genere si preferiscono zone immediatamente vicine all'area sinistrata, sia per motivi logistici legati allo spostamento di grandi masse di popolazione, sia perché i superstiti accettano più volentieri una sistemazione in prossimità delle abitazioni colpite.

La costruzione del campo va sempre subordinata ad uno studio dei dati idro-geologici, onde evitare l'eventuale inquinamento di falde idriche sottostanti. Bisognerà scegliere zone distanti da raccolte di acqua stagnante e da discariche di rifiuti domestici solidi.

Molto importante è evitare campi di dimensioni eccessive, per facilitare la lotta contro le malattie infettive e trasmissibili; al limite si potrà dividere un campo di grosse dimensioni in sezioni indipendenti con popolazione di 1000 persone al massimo.

Qualsiasi accampamento va sempre diviso in due parti: una residenziale, privata, ed una collettiva, comprendente cucine, mense, posti di medicazione.

Per la prima notevole importanza ha l'orientamento che deve essere frontale rispetto al vento dominante, in modo da assicurare una sufficiente aerazione naturale; questa potrà aiutare a mantenere requisiti microclimatici accettabili nelle unità singole in cui, per il frequente sovraffollamento, soprattutto nelle prime fasi dell'emergenza, non può certamente essere assicurato un cubo d'aria ideale.

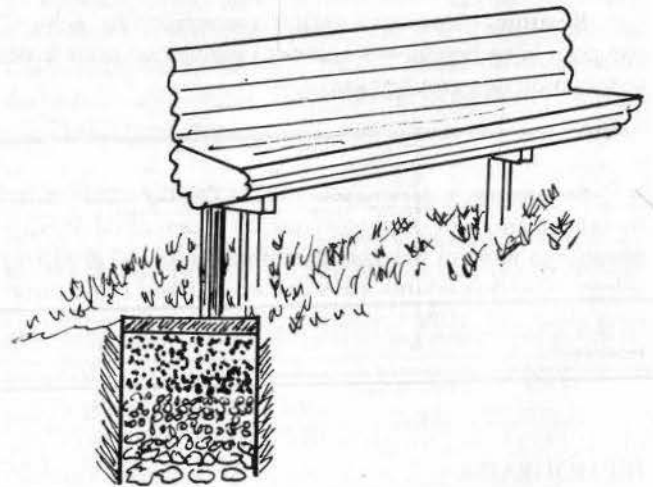
Riteniamo utile, per le implicazioni sanitarie che essa

può avere, dare un cenno sulla localizzazione dei servizi di uso comune nell'ambito dell'accampamento.

Le cucine da campo vanno dislocate sottovento, in genere in fondo all'accampamento, ad una certa distanza dalle tende, in prossimità di una fonte di approvvigionamento idrico, su un terreno ben battuto, possibilmente acciottolato o massiciata in cemento.

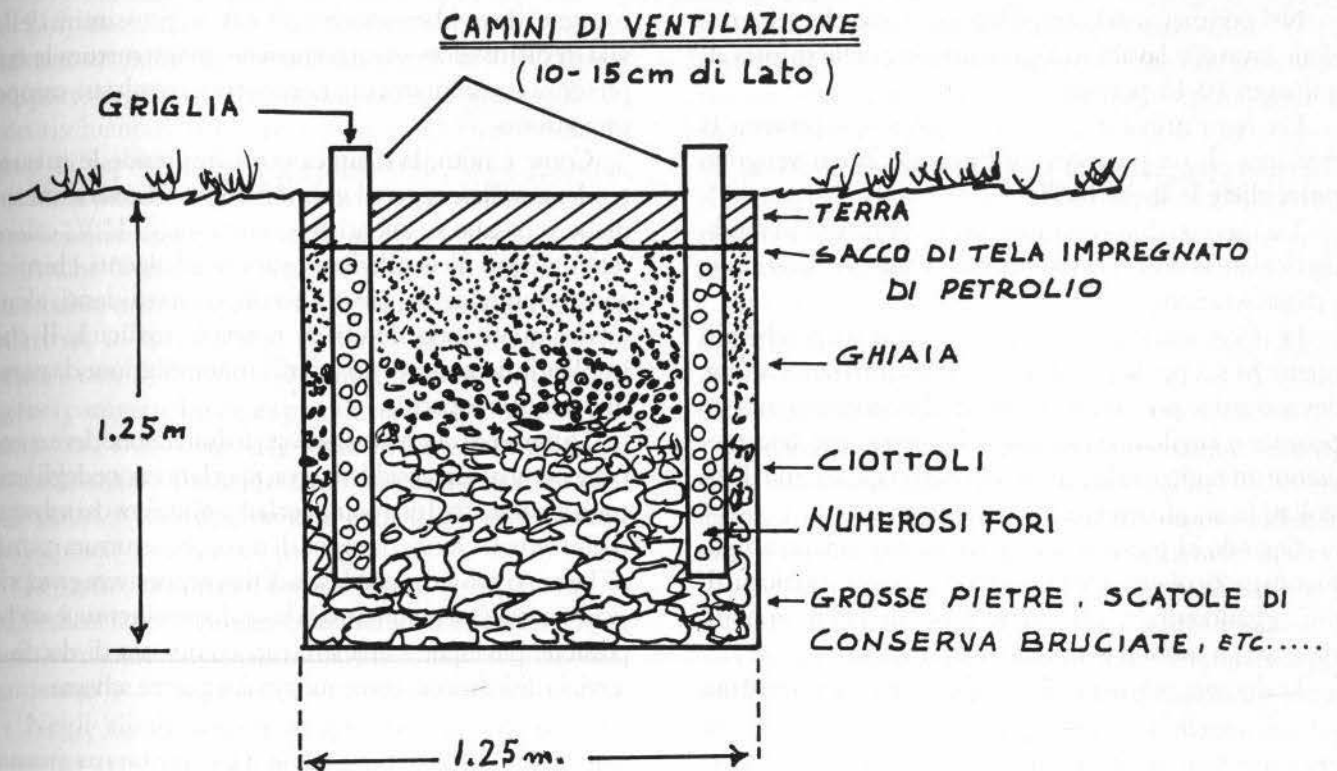
I posti di agiamento vanno disposti in luoghi appartati, ma di facile accesso, con cartelli indicatori e idonea illuminazione notturna, sottovento e soprattutto a valle, ad almeno 50 metri dalle tende. Devono essere previsti in numero di uno ogni 15-20 persone; si tratta di fossette con sovrastruttura in legno-metallo di dimensioni 40x30x100 cm. La terra di scavo, accumulata posteriormente, va gettata un po' alla volta nella fossa, in modo da ottenere la mineralizzazione in situ delle deiezioni. Va attuata disinfezione due volte al giorno con cloruro di calce in polvere.

Vanno predisposti anche urinatoi campali in lamiera ondulata, con sottostante pozzo di infiltrazione.

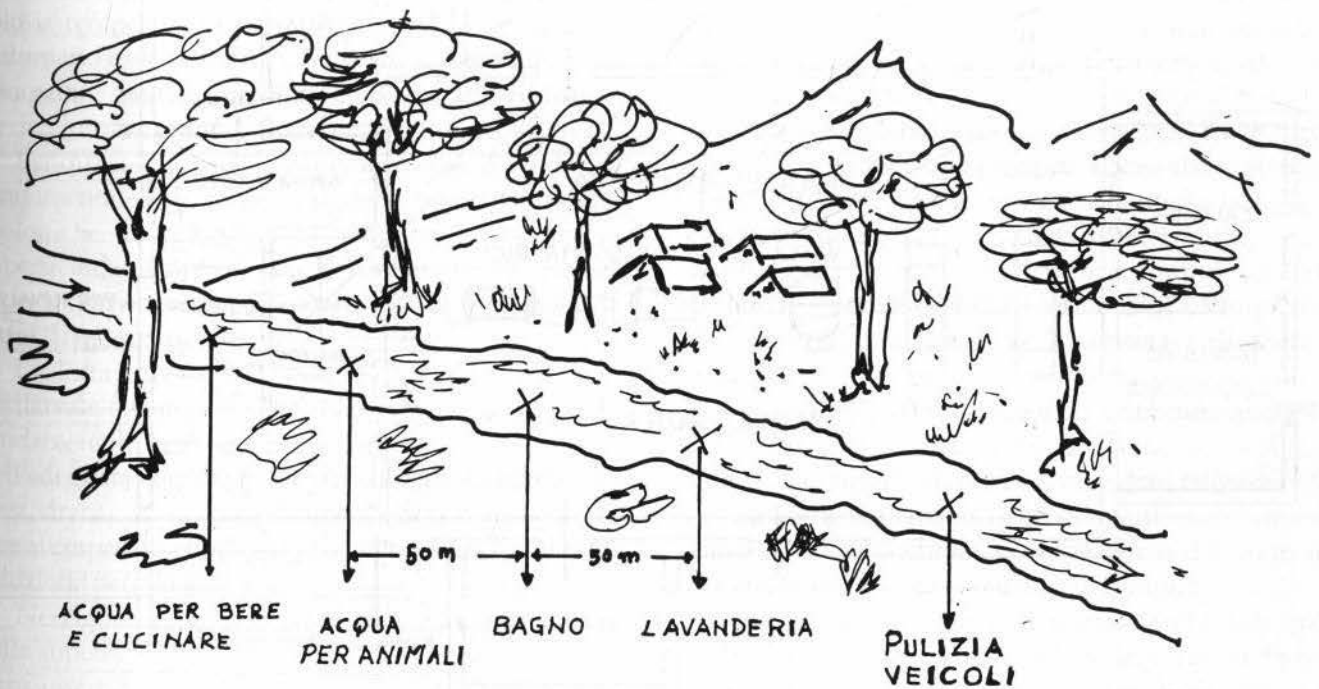


Urinatoio campale con pozzo di infiltrazione.





Pozzo d'infiltrazione



Punti di presa da un corso d'acqua



Nel perimetro del campo troveranno anche sistemazione lavatoi e lavabi in legno-lamiera, nella misura di uno ogni 10-15 persone.

Per ogni urinatoio, lavatoio e lavabo, è prevista la creazione di un pozzo di infiltrazione in cui vengono convogliate le acque luride.

Tra i servizi di uso comune vanno ricordate in modo particolare le docce, la lavanderia, la sala di disinfezione e disinfestazione.

Le docce sono da preferire alle vasche sia perché più igieniche sia per la possibilità di economizzare l'acqua; devono essere previste in misura di almeno una ogni 100 persone e l'utilizzazione dovrebbe essere regolata mediante un registro a biglietti in modo che ciascuno degli sfollati le usi almeno una volta a settimana.

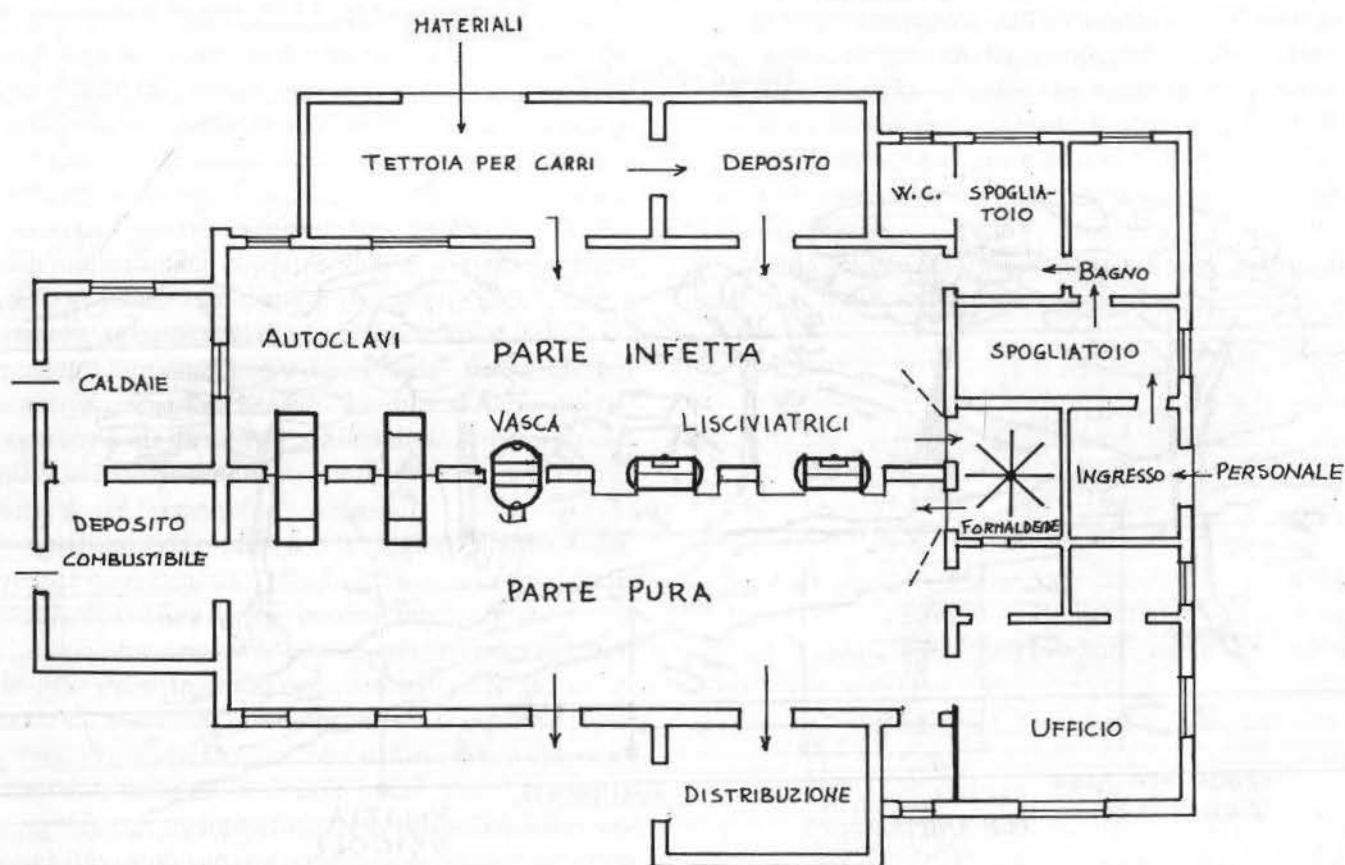
Quando si prevede una permanenza nell'accampamento particolarmente lunga si provvederà a qualcosa di più organizzato, come un servizio di bagni mobili, montati su camion o su vagoni ferroviari.

Le docce e, per quanto è possibile, tutti i servizi di uso

comune, dovrebbero essere collocati in prossimità della sala di disinfezione-disinfestazione, una struttura la cui presenza è assolutamente necessaria in qualsiasi campo provvisorio.

Come è noto, la disinfezione comprende le misure tendenti a distruggere i germi patogeni. Le varie metodiche si basano su agenti fisici come raggi U.V., calore secco, acqua in ebollizione, vapore ed agenti chimici come glutaraldeide, cresoli, fenoli, cloroossidanti, alcuni dei quali sono dotati di notevole tossicità, il che implica la necessità di un'attenta manipolazione da parte di personale esperto.

Lo spazio da destinare ai servizi di disinfezione deve comprendere una parte cosiddetta sporca per la ricezione degli articoli contaminati ed una pulita per la distribuzione dei substrati disinfettati. Queste due zone di una stessa struttura comunicheranno solo attraverso la sala di disinfezione vera e propria a cui è generalmente annessa la lavanderia collettiva; è anche possibile predisporre una struttura combinata di doccia e servizio disinfezione, come mostra il seguente schema.



Schema di una stazione di disinfezione



L'organizzazione del lato cosiddetto sporco deve permettere anche la disinfezione dei veicoli utilizzati per il trasporto degli articoli contaminati. Tutti gli articoli che non rischiano di rovinarsi vanno disinfettati mediante getti di vapore, mentre gli oggetti di cuoio, gomma, ecc... che possono essere alterati dal vapore vanno trattati con nebulizzazione di formolo al 5%.

Anche la disinfestazione, al pari della disinfezione, costituisce un momento della prevenzione delle malattie infettive, in quanto può portare alla distruzione dei vettori, cioè di quegli organismi capaci di veicolare gli agenti patogeni. Essa comprende comunque non solo gli interventi rivolti contro i vettori in senso stretto, ma anche le misure dirette contro gli insetti nocivi e fastidiosi, contro i roditori, nonché contro gli ectoparassiti dell'uomo.

In particolare nell'ambito delle parassitosi cutanee, le pediculosi rappresentano sicuramente uno dei più grossi problemi sanitari che si possono presentare in un accampamento.

Negli alloggiamenti temporanei, infatti, bisogna sempre attendersi una rapida ed intensa moltiplicazione di parassiti; ciò implicherebbe, a nostro modo di vedere, la necessità di sottoporre i rifugiati a visita medica accurata e comunque a trattamento con polvere insetticida già al momento del loro arrivo al campo.

Anche in presenza di pochi casi di parassitosi cutanee, solo la tempestiva bonifica dei soggetti colpiti, degli indumenti e suppellettili personali, nonché un'adeguata educazione sanitaria, potranno evitare la rapida diffusione dell'infestazione agli altri componenti la collettività.

Per quanto riguarda la lotta contro insetti e roditori, fondamentale è la conoscenza delle rispettive nicchie ecologiche. In primo luogo bisognerà controllare la superficie del campo e le zone immediatamente adiacenti per localizzare le aree più adatte alla colonizzazione da parte di questi animali.

La lotta contro le zanzare si può distinguere in antilarvale e contro le alate. Nel primo caso un ruolo fondamentale spetta alla piccola bonifica, consistente nell'adeguata copertura di eventuali pozzi, diserbo dei fossi, drenaggio di acque stagnanti. Si può anche ricorrere al cospargimento, sulle acque stagnanti, di DDT in soluzione petrolica all'1%.

Nei riguardi delle alate si può ricorrere all'irrorazione sulla superficie esterna dei locali di miscele di DDT o altro insetticida, oltre alla protezione meccanica delle aperture (porte e finestre).

Per quanto riguarda la lotta contro le mosche, il

primo momento è rappresentato dal mantenimento di un adeguato livello di igiene ambientale nell'accampamento e soprattutto dalla tempestiva raccolta e smaltimento dei rifiuti solidi. A tale scopo, qualora non sia possibile usufruire di una discarica controllata, si riverseranno i rifiuti in punti distanti almeno 5 km dal campo; qui la spazzatura verrà compressa e ricoperta da uno strato di terra.

Per la distruzione delle larve si possono utilizzare in alternativa il solfato ferroso all'1%, la calciocianamide al 3% o le creoline, per cospargimento quotidiano sui cumuli di rifiuti.

Per le alate va usato il DDT per irrorazione superficiale, o, in caso di resistenza delle mosche, gli esteri fosforici; negli ambienti confinati si possono utilizzare le piretrine per nebulizzazione. Va sottolineato che mentre i primi due sono dotati di grande tossicità, le ultime non sono pericolose per l'uomo.

Un problema che quasi sempre si pone negli alloggiamenti provvisori è rappresentato dalla presenza dei roditori, il cui numero in genere aumenta rapidamente nelle zone colpite da una catastrofe in seguito alla comparsa di nuove nicchie ecologiche.

Per mettere a punto un programma di lotta bisogna procedere ad un'inchiesta preliminare per la localizzazione dei focolai di infestazione in modo da pervenire ad una stima della probabilità di vedere apparire nella collettività malattie trasmesse dai ratti e dai loro parassiti, nonché del rischio di lamentare deterioramento delle derrate alimentari.

La serie di agenti infettanti a provenienza dai roditori che possono interessare l'uomo è vastissima e praticamente non esiste nessun agente patogeno che non possa trovare nei muridi una qualche possibilità di trasmissione (virus, rickettsie, batteri, protozoi, elminti, miceti).

Per questi motivi la lotta antimurina rappresenta uno dei problemi più pressanti da affrontare nei campi provvisori; essa va impostata in primo luogo con interventi di tipo preventivo, tendenti ad eliminare quelle condizioni che facilitano gli insediamenti vitali dei muridi. Ciò significa non solo proteggere i magazzini di derrate alimentari, ma anche e soprattutto assicurare con tempestività la raccolta e lo smaltimento dei rifiuti in discariche controllate e lontane dai campi.

Qualora sia già in atto l'infestazione non ci sarà altra scelta che ricorrere ai ratticidi, veleni che vengono mescolati ad esche di supporto, costituite da polveri o acqua. Essi vengono schematicamente suddivisi in sostanze ad azione cronica, che agiscono per dosi ripetute,



e sostanze ad azione acuta o mono-dose.

Negli accampamenti, anche per un problema di sicurezza degli alloggiati, è più conveniente utilizzare i primi e in particolare gli anticoagulanti, la cui azione è legata all'accumulo nell'organismo, per cui sono necessarie ripetute assunzioni, con depauperamento dei fattori coagulativi e quindi comparsa di emorragie interne mortali per il topo. Questi veleni presentano due grossi vantaggi nei confronti dei prodotti a rapida azione: sono rapidamente appetiti da parte dei ratti perché la loro concentrazione nelle esche è molto bassa, ed inoltre comportano rischi primari e secondari di avvelenamento molto ridotti sia per l'uomo che per gli animali domestici, essendo peraltro sufficiente, in caso di ingestione accidentale, una lieve terapia con vitamina K.

Inoltre a questi veleni vengono aggiunti degli emetici che non agiscono sui topi in quanto questi non posseggono il riflesso del vomito, mentre riducono ulteriormente i rischi di avvelenamento per l'uomo.

In alternativa si può ricorrere anche a raticidi in polvere (ANTU) soprattutto quando è nota la localizzazione delle tane e dei percorsi abituali dei ratti. Infatti i roditori sono molto abitudinari e seguono sempre le stesse vie; si trovano così a camminare inavvertitamente sui veleni opportunamente distribuiti; la polvere resta attaccata al pelo e viene successivamente ingerita nelle normali operazioni di pulizia che l'animale riserva al suo corpo.

Il problema rappresentato da un'infestazione murina è legato non solo alle malattie che questi animali possono direttamente trasmettere in quanto serbatoi di svariati agenti patogeni, ma anche al fatto che sui topi si trovano polimorfe popolazioni di acari e pulci che rappresentano i vettori di molti agenti eziologici di malattie infettive.

Per questo motivo, alle misure di derattizzazione in senso stretto vanno sempre associate misure di disinfestazione tendenti ad eliminare tali parassiti attraverso la deposizione, in prossimità delle tane e lungo i percorsi dei roditori, di polvere DDT al 10% o altri insetticidi in polvere di provata efficacia.

Il problema dell'igiene negli alloggiamenti provvisori è strettamente legato a quello della sorveglianza sanitaria, intesa come l'insieme delle misure tese a mantenere un'accettabile condizione di salute nella collettività.

Se prescindiamo dagli interventi di diagnosi e cura attuati nelle prime fasi dell'emergenza sui traumatizzati, per i quali viene impiegata la maggior parte delle risorse, i maggiori sforzi in corso di calamità naturale vengono

spesso rivolti verso la profilassi delle malattie infettive, con la frequente attuazione di vaccinazioni di massa che spesso, alla luce dei dati epidemiologici, risultano inutili.

Infatti a tutt'oggi, pur essendo noto a molti "addetti ai lavori" che il rischio di epidemie dopo le calamità naturali è molto modesto grazie alle misure di profilassi ambientale che vengono sistematicamente attuate, lo spettro epidemico costituisce un rilevante problema psicologico per la popolazione e per taluni operatori sanitari. Ciò consegue generalmente ad ignoranza della reale situazione che, frequentemente, spesso sotto la spinta di una pericolosa e troppo allarmistica campagna di stampa, induce le autorità ad effettuare taluni interventi come screening particolari, vaccinazioni e chemioprophilassi di massa che possono talora risultare perfino controproducenti.

Va sottolineato una volta di più che le calamità naturali non provocano necessariamente epidemie, né incidono in modo particolare sulla circolazione degli agenti patogeni, il che rende ingiustificata l'enorme quantità di risorse utilizzate per la prevenzione delle malattie infettive.

Quanto esposto risulta evidente da un'analisi dei più recenti disastri naturali condotta con l'applicazione di metodiche epidemiologiche.

Nel campo del controllo delle malattie trasmissibili in corso di calamità naturali, l'approccio epidemiologico rappresenta infatti un ausilio insostituibile che permette di precisare la reale entità del rischio e di monitorare per conseguenza la domanda sanitaria.

Si tratta di costruire un sistema informativo relativo alle malattie infettive quanto più è possibile rapido, preciso, che restituisca l'informazione elaborata in tempi brevi.

Molto importante è il possesso delle informazioni relative alla situazione sanitaria prima del disastro (notifiche di malattia infettiva e statistiche demografiche), in modo da potere stimare i casi attesi per quel periodo e valutare la differenza con i casi osservati.

È altresì importante che la sorveglianza sanitaria sia mantenuta al livello di guardia per alcuni mesi dopo il disastro, in quanto le variazioni stagionali possono avere particolare peso su una popolazione ancora in stato disagiato.

I dati elaborati andrebbero forniti alla stampa, agli operatori e alla popolazione degli sfollati attraverso un bollettino avente periodicità almeno settimanale.

Di estrema importanza potrebbe risultare questa



ricaduta dell'informazione, soprattutto a livello della popolazione colpita dalla catastrofe, anche perché potrebbe diventare un importante strumento di educazione sanitaria, aspetto questo che andrebbe particolarmente curato in situazioni di emergenza.

L'esperienza dimostra infatti che le strutture sanitarie messe in opera nel quadro dei programmi di soccorso, non raggiungono sempre pienamente i loro scopi in quanto spesso male utilizzate in conseguenza di una certa apatia e rassegnazione dei sinistrati, nonché della frequente ignoranza sulle modalità di funzionamento degli strumenti messi a disposizione.

A questo proposito il programma di educazione sanitaria dovrà sottolineare in maniera particolare i seguenti punti:

- evitare l'uso di acqua contaminata o sospetta tale;
- non contaminare le fonti di approvvigionamento idrico;
- utilizzare in maniera corretta le installazioni di evacuazione degli escreti ed aiutare a mantenerle pulite;
- evitare di abbandonare la spazzatura all'aperto e rispettare le disposizioni relative alla raccolta e smaltimento;
- partecipare alle operazioni di lotta contro gli insetti;
- osservare le regole fondamentali di igiene personale del corpo e degli indumenti;
- partecipare ai lavori collettivi di pulizia.

È preciso dovere di tutti gli operatori cooperare attivamente all'azione di educazione sanitaria delle vittime, in quanto l'apprendimento del corretto uso delle installazioni, il rispetto delle principali regole di igiene personale, la salvaguardia dell'ambiente di vita sono parametri irrinunciabili per il mantenimento di un buono stato di salute nella collettività degli sfollati.

L'efficacia di questa attività educativa dovrà necessariamente riposare sulla piena e confidente partecipazione dei sinistrati, che si può ottenere solo attraverso un atteggiamento di piena disponibilità, senza autoritarismi, senza comunicazioni dogmatiche, da parte degli operatori, siano essi medici, paramedici, volontari.

**Riassunto.** – L'Autore prende in esame gli interventi di igiene e sorveglianza sanitaria da attuare negli alloggiamenti provvisori in caso di catastrofe naturale.

Vengono illustrati i parametri da seguire nella scelta delle aree più idonee per la costruzione degli accampamenti, la localizzazione e le caratteristiche strutturali dei servizi di uso comune e gli interventi di bonifica ambientale da attuare nella

zona occupata dagli sfollati.

Alla luce dei risultati di ricerche epidemiologiche condotte in occasione di catastrofi verificatesi negli ultimi anni, l'Autore sottolinea come il rischio di epidemie in queste situazioni risulti modesto grazie alle misure di profilassi ambientale ed agli interventi di educazione sanitaria sistematicamente attuati.

**Résumé.** – L'Auteur examine les interventions d'hygiène et la surveillance sanitaire d'effectuer dans les logements provisoires en cas de catastrophe naturelle.

Ils sont illustrées les paramètres à suivre pour le choix des aires pour la construction des campements, la localisation et les caractéristiques structurelles des services d'usage commune et les principales interventions de bonifications du milieu dans la zone occupée par les réfugiés.

A la lumière des résultats des investigations épidémiologiques en occasion des catastrophes naturelles, l'Auteur souligne que le risque des épidémies dans cette situation résulte modeste, grâce à les mesures de prophylaxie du milieu et de éducation sanitaire qui sont systématiquement effectuées.

**Summary.** – The Author considers the sanitary measures to be effected in the encampments in case of natural disasters.

He illustrates the parameters to follow in the choice of the most suitable areas to build the encampments, the dislocation and the structural characteristics of common use services and the most important environmental reclamation interventions.

From the results of many epidemiological researches about recent natural disasters, the Author emphasizes the modest risk of epidemics after the interventions of environmental reclamation and sanitary education of homeless persons which systematically are effected in this kind of situations.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Assar M.: «Guide d'assainissement en cas de catastrophe naturelle». Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1971;
- 2) Barbuti S., Bellelli E., Fara G.M., Giammanco G.: «Igiene e Medicina Preventiva». Monduzzi Editore, 1987;
- 3) Brès P.: «L'action de santé publique dans les situations d'urgence créées par des épidémies». Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1988;
- 4) Gilli G.: «Igiene dell'ambiente e del territorio, demografia prevenzione e sanità pubblica». Edizioni Medico Scientifiche, Torino, 1989;
- 5) Hall T.L., Mejia A.: «La planification des personnels de santé». Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1979;
- 6) O.M.S. en collaboration avec la Ligue des Sociétés de la Croix-Rouge et du Croissant-Rouge: «Le personnel local de santé et la communauté face aux catastrophes naturelles». Genève, 1989.



## ANTIDOTI CONTENENTI GRUPPI SOLFIDRILICI NEGLI AVVELENAMENTI DA METALLI PESANTI

G. Polidori

I. Imbrisco

G. Santoni

G. Renzi\*

### INTRODUZIONE

Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze ha realizzato da diversi anni (1, 2) un presidio sanitario di intervento tossicologico conosciuto col nome di D.I.S.A. (Dotazione Interforze Sanitaria Antiveleni) allo scopo di dotare le Forze Armate di un "kit" antiveleni di primo intervento nelle intossicazioni acute. Questo presidio sanitario è stato altamente apprezzato, non solo nell'ambito militare, ma anche in quello civile, perché la frequenza degli avvelenamenti è in continuo aumento. Spesso alcuni antidoti della DISA, ritenuti dalla Società Italiana di Tossicologia Clinica indispensabili per l'urgenza tossicologica, sono di difficile reperimento presso l'industria farmaceutica nazionale, che non trova remunerativa la loro produzione e pertanto essi sono considerati "farmaci orfani" (3).

Nelle intossicazioni da metalli pesanti si usano come antidoti specifici gli agenti chelanti, che costituiscono uno degli esempi più classici di antagonismo chimico. Infatti l'antidoto (agente chelante) si combina chimicamente con il tossico (metallo pesante) formando un composto stabile e non tossico, il complesso ione metallico-agente chelante.

Antidoti negli avvelenamenti da metalli pesanti sono l'edetato disodico calcico, il dietilentriamminopentacetato trisodico calcico, la penicillamina e la deferoxamina (4-6).

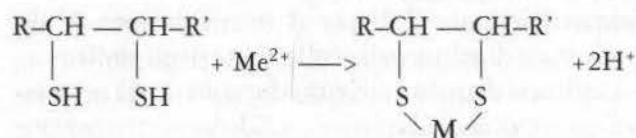
In questo articolo vengono presi in esame soltanto gli agenti chelanti contenenti gruppi solfidrilici e in particolare il dimercaprolo ed i composti strutturalmente correlati.

### MECCANISMO D'AZIONE

I metalli pesanti e i composti arsenicali trivalenti (comprese le specie inorganiche) inibiscono, come è noto, numerosi enzimi contenenti gruppi -SH.

I farmaci antagonisti dei metalli pesanti hanno la proprietà di formare complessi chelati molto stabili con gli atomi metallici stessi. Quindi antagonisti dei metalli pesanti sono alcuni agenti chelanti aventi gruppi -SH.

Il composto di coordinazione è detto chelato se il legante forma con l'atomo metallico centrale un anello. Di solito il legante è bidentato e ha i due atomi donatori delle coppie elettroniche disposti in modo da formare un anello a cinque termini con lo stesso atomo metallico centrale. Per esempio nel caso di un agente chelante avente due gruppi solfidrilici legati a due atomi di carbonio contigui, la reazione di chelazione si può così schematizzare:



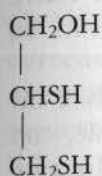
L'agente chelante ideale dovrebbe avere i seguenti requisiti: essere solubile in acqua; essere resistente alla degradazione metabolica; avere piccola dimensione molecolare onde consentire un rapido passaggio attraverso le membrane biologiche; essere eliminabile per via renale; conservare l'attività chelante al pH dei liquidi dell'organismo; avere bassa affinità per i metalli fisiologici; possedere un'affinità per i metalli pesanti superiore a quella degli enzimi, che possono essere considerati leganti biologici per gli stessi elementi tossici.

(\*) Professore associato in Chimica Farmaceutica e Tossicologica presso la Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Firenze.



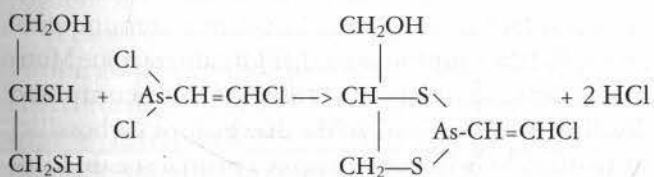
## DIMERCAPROLO

Il dimercapolo è il (±) - 2,3-dimercapto-1-propanolo. La sua struttura è:

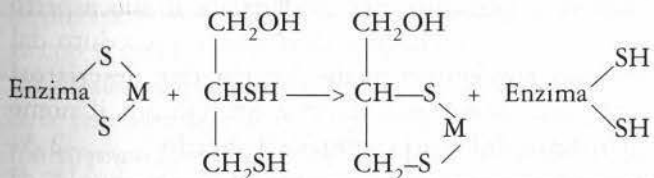


Il dimercapolo fu progettato nel corso della seconda guerra mondiale (7, 8), quale antidoto agli aggressivi chimici arsenicali, in particolare alla lewisite: miscela costituita in gran parte da  $\text{ClCH}=\text{CHAsCl}_2$  [2-cloroetenil-dicloroarsina], con minori quantità di  $(\text{ClCH}=\text{CH})_2\text{AsCl}$  [bis-(2-cloroetenil)cloroarsina] e  $(\text{ClCH}=\text{CH})_3\text{As}$  [tris-(2-cloroetenil)arsina]; per questo motivo il dimercapolo è indicato con la sigla BAL che significa appunto "British Anti-Lewisite".

Il dimercapolo, quando è applicato localmente in soluzione oleosa sulle ustioni prodotte dalla lewisite, provoca rapida guarigione. Infatti esso può reagire con la lewisite formando un composto chelato stabile e non tossico:

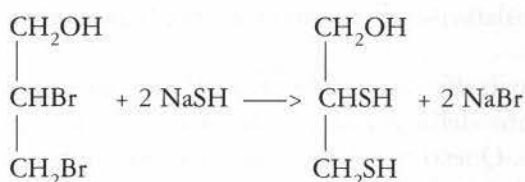


oppure può sbloccare i gruppi solfidrilici degli enzimi inattivati dall'elemento tossico:

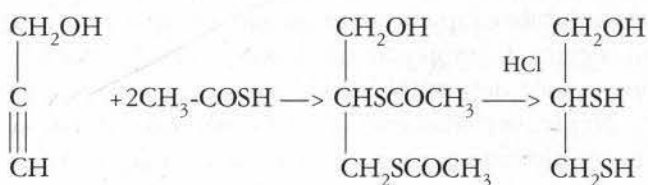


Il BAL è un liquido oleoso, incolore, viscoso, di odore sgradevole caratteristico. È solubile in circa 20 parti di acqua, in oli vegetali, alcool e altri solventi organici. A causa della sua instabilità in soluzione acquosa, si usano oli vegetali come solventi per le preparazioni farmaceutiche.

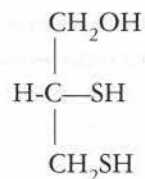
In letteratura sono riportati diversi metodi di preparazione del dimercapolo. Il metodo descritto da Stocken (9) consiste nel far reagire sotto pressione una soluzione etanolica satura di solfidrato di sodio con il 2,3-dibromo-1-propanolo. La miscela di reazione viene prima trattata con acqua, poi lasciata a riposo e infine filtrata mediante due filtri Whatman N. 1 per rimuovere le piccole micelle. Il filtrato viene estratto con benzene; l'estratto benzenico viene evaporato e il residuo oleoso sottoposto a distillazione sotto vuoto: il dimercapolo distilla a  $130^\circ \text{C}$  e 25 mmHg di pressione. Lo schema della reazione è il seguente:



Un altro metodo di sintesi del BAL, che non prevede l'impiego del 2,3 dibromopropanolo, alquanto tossico, consiste nell'addizione dell'acido tioacetico all'alcool propargilico in presenza di perossido di benzoile e sotto irradiazione con luce ultravioletta (10). Il prodotto della reazione, costituito dal 2,3-bis-(acetiltio)-1-propanolo, dà per idrolisi con acido cloridrico il 2,3-dimercapto-1-propanolo. Lo schema della reazione è il seguente:



Nel 1967 è stata descritta la sintesi delle due forme otticamente attive del BAL (11). L'isomero con configurazione assoluta (S) corrisponde alla seguente struttura:



(S) - 2, 3-dimercapto-1-propanolo.



Non essendo assorbito per os, il BAL si somministra per via intramuscolare. La massima concentrazione nel sangue si ha dopo trenta-sessanta minuti; l'emivita è breve, la degradazione metabolica e l'eliminazione si completano in circa quattro ore. È metabolizzato dal fegato ed escreto sia per via renale, che biliare. Poiché il complesso BAL-As tende a precipitare in mezzo acido, l'alcalinizzazione dell'urina protegge i reni dalla terapia.

Nell'uomo la somministrazione di dimercaprolo è accompagnata nel 50% dei casi da numerosi effetti indesiderati, appariscenti ma non gravi, che tuttavia limitano l'impiego di questa sostanza.

Somministrazioni ripetute non danno luogo a effetti cumulativi se si rispettano intervalli di quattro ore.

I principali effetti indesiderati del BAL consistono nell'aumento della pressione arteriosa, associata a tachicardia. Questi valori tendono tuttavia a normalizzarsi nell'arco di due ore.

Altri effetti, che in gran parte dipendono dai cambiamenti della pressione arteriosa, sono: nausea e vomito, mal di testa, bruciore delle mucose, senso di costrizione alla gola e al petto, congiuntiviti, lacrimazione, rinorrea, salivazione, tremore alle mani, sudorazione, dolore addominale.

Gli effetti farmacologici del BAL sono la conseguenza della formazione di complessi chelati tra i suoi gruppi solfidrilici e i metalli pesanti. Questi complessi possono essere in rapporto 1:1 o 2:1. Il primo è insolubile in acqua, il secondo, più stabile, è idrosolubile e rapidamente escreto: per questo motivo si cerca di impiegare un dosaggio che favorisca la formazione del complesso 2:1.

Negli avvelenamenti acuti da arsenico o da oro si somministrano per via i.m. da 3 a 4 mg/kg di BAL ogni 4 ore per i primi 2 giorni, 4 dosi il terzo giorno e 2 per i giorni successivi, o fino a completa guarigione.

Nelle intossicazioni da mercurio lo schema terapeutico è analogo. Tuttavia il BAL risulta tanto più efficace quanto prima è somministrato: esso infatti tende a prevenire l'inibizione dei gruppi solfidrilici più che a riattivarli quando essi sono già legati al metallo. Il dimercaprolo è inefficace nel ridurre la concentrazione di mercurio dal S.N.C., per cui il farmaco non è in grado di alleviare i disordini neurologici conseguenti all'inalazione dei vapori di questo metallo ed è altrettanto inadatto nelle intossicazioni

da metilmercurio, fortemente assorbito dai tessuti cerebrali. Il BAL risulta invece molto attivo nel proteggere i reni dalle intossicazioni provocate dai composti organomercurici.

Il dimercaprolo, associato a EDTA, può essere usato con successo anche negli avvelenamenti da piombo.

In Italia il BAL è disponibile in fiale da 2 ml contenenti 100 mg disciolti in olio vegetale, con aggiunta di benzoato di benzile come stabilizzante (BAL Boots® – Boots Formenti).

## ACIDO 2,3-DIMERCAPTOSUCCINICO

L'acido 2,3-dimercaptosuccinico ha la seguente struttura:



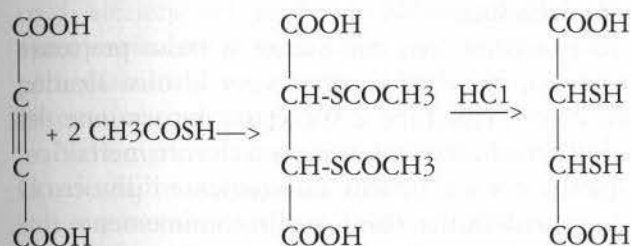
Questo acido è comunemente indicato con la sigla DMSA o DMS; "succimero" è il nome comune assegnatogli dalla Commissione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Il DMSA è un composto disolfidrilico simile al BAL: due gruppi carbossilici sostituiscono la funzione alcolica primaria e un idrogeno del raggruppamento  $-\text{CH}_2\text{SH}$ .

Rispetto al BAL, il DMSA è molto meno tossico ed è attivo anche per via orale.

L'acido 2,3 dimercaptosuccinico è otticamente inattivo e pertanto, per evidenziare il suo aspetto sterico, il nome chimico deve essere preceduto dal prefisso configurazionale *meso*, o dai descrittori configurazionali relativi  $R^*$  e  $S^*$ . Quindi il nome chimico del succimero è acido *meso*-2,3-dimercaptosuccinico, o, secondo le regole di nomenclatura IUPAC, acido ( $R^*$ ,  $S^*$ )-2,3-dimercaptobutandioico. Il DMSA è un solido bianco, cristallino, che fonde a 192-194° C, è solubile in metanolo ed etanolo. La soluzione acquosa è stabile e pertanto può essere somministrata per os.

La preparazione dell'acido 2,3-dimercaptosuccinico è molto semplice e può essere effettuata secondo il

metodo descritto da Owen e Sultanbawa (12), che consiste nel far reagire a temperatura ambiente l'acido acetilendicarbossilico con due moli di acido tioacetico in acetato di etile. Si forma un solido costituito dall'acido 2,3-bis-(acetiltio)succinico che, per idrolisi con acido cloridrico, all'ebollizione e sotto corrente di azoto, dà l'acido meso-2,3-dimercaptosuccinico. Lo schema della reazione è il seguente:



Il DMSA è ben assorbito per os. Esso si localizza nei liquidi extracellulari e negli spazi peristostiali, ove l'accumulo potrebbe essere dovuto all'interazione con il calcio osseo. Il DMSA è anche in grado di attraversare il citoplasma, penetrando all'interno delle cellule (13).

A differenza del BAL, il DMSA è eliminato principalmente con le urine, legato in gran parte alla L-cisteina da ponti disolfuro. Questa affinità suggerisce anche un possibile impiego nella cura della cistinuria (14).

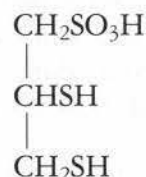
A causa della bassa tossicità acuta del DMSA e per l'impiego clinico molto limitato, non sono riportati effetti tossici sull'uomo. Da esperimenti condotti su topi e ratti, la DL 50 dell'acido 2,3-dimercaptosuccinico è risultata superiore a 3 g/kg, circa trenta volte più alta della DL 50 del BAL (15).

A dosaggi molto elevati, superiori a 800 mg/kg, il DMSA si è dimostrato teratogeno ed embriotossico sul ratto. Ciò sarebbe da imputarsi non tanto all'azione diretta della molecola, quanto a una sua interferenza con il metabolismo di ioni metallici quali calcio, magnesio, zinco, rame e ferro (16); d'altra parte si deve considerare che arsenico e metalli pesanti sono molto più teratogeni, embriotossici e cancerogeni del loro potenziale antidoto.

Da esperimenti condotti su animali e da una limitatissima sperimentazione clinica, il DMSA si è rivelato particolarmente indicato nelle intossicazioni, anche cerebrali, da arsenico, mercurio e piombo; spesso più efficace e meno tossico degli antidoti tradizionali come il BAL, la penicillamina e l'EDTA disodico calcico, soprattutto se somministrato poco tempo dopo l'intossicazione (17-20).

#### ACIDO 2,3-DIPERCAPTO-1-PROPANSOLFONICO

La formula di struttura dell'acido 2,3-dimercapto-1-propansolfonico è la seguente:



L'acido 2,3-dimercapto-1-propansolfonico è strutturalmente correlato al BAL in quanto il gruppo ossidrilico di quest'ultimo è sostituito dal gruppo solfonico. Questo acido è un derivato idrosolubile e meno tossico del dimercaprolo.

Poiché l'acido 2,3-dimercapto-1-propansolfonico è instabile in soluzione acquosa, si usa sotto forma di sale sodico. Questo ha l'aspetto di una polvere bianca, cristallina, che fonde a 235° C. Il sale sodico è indicato con la sigla DMPS e chiamato "unitiolo".

L'acido 2,3-dimercapto-1-propansolfonico è stato sintetizzato nel 1955 dallo stesso Owen che nel 1949 aveva preparato il DMSA (21). La sintesi chimica del DMPS parte dal 2-propen-1-solfonato di sodio che viene bromurato a 10-15° C in acido acetico a 2,3-dibromo-1-propansolfonato di sodio. Questo viene fatto reagire in etanolo, all'ebollizione, con il sale sodico dell'acido tioacetico. Si ha la formazione del 2,3-bis-(acetiltio)-1-propansolfonato sodico. Da questo si perviene al 2,3-dimercapto-1-propansolfonato sodico per blanda idrolisi con acido acetico a caldo e sotto corrente di azoto. La reazione può essere così schematizzata come da fig. 1.

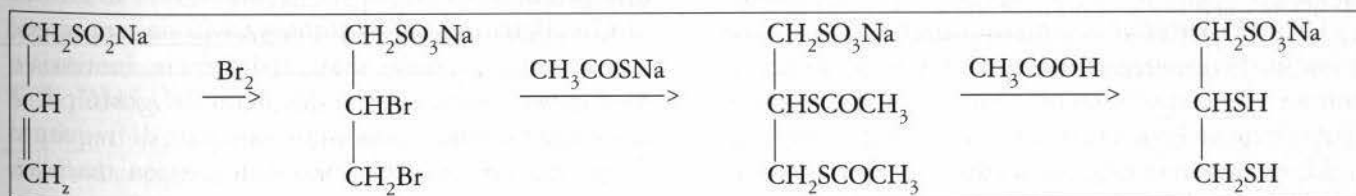


Fig. 1



Analogamente al DMSA, il DMPS è assorbito per via orale e si distribuisce nei fluidi sia extra che intracellulari, attraversando la barriera ematoencefalica. Anche il DMPS è eliminato quasi esclusivamente con le urine.

Il DMPS è stato sperimentato sui ratti fino a dosi di 300 mg/kg senza che fossero evidenziati effetti tossici, embriotossici o teratogeni (22). Si è tuttavia notato che il farmaco aumenta l'escrezione di oligoelementi quali lo zinco e il rame.

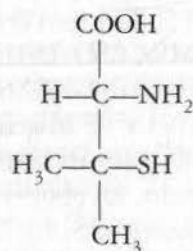
L'unitiolo è stato impiegato in U.R.S.S. per il trattamento degli avvelenamenti da metalli pesanti e da arsenico. Di norma il farmaco si somministra per via sottocutanea o intramuscolare. Si usa in soluzione acquosa o fisiologica al 5% in dosi di 5 mg per kg di peso corporeo, 3 o 4 volte durante le prime 24 ore, 2 o 3 volte il secondo giorno e 1 o 2 volte nei giorni successivi.

Il DMPS è stato sperimentato su animali nelle intossicazioni acute da anidride arseniosa, evidenziando un'attività superiore a quella del BAL e comparabile a quella del DMSA.

Il DMPS è disponibile in Germania sotto forma di specialità, nota con il nome di Dimaval<sup>®</sup>, Heyl.

## PENICILLAMINA

La struttura della penicillamina è la seguente:



È il prodotto di degradazione più caratteristico delle penicilline. Essa fu isolata nel 1953 dall'urina di pazienti epatopatici in trattamento con la penicillina G.

La penicillamina è la 3-mercapto-D-Valina; è chiamata anche 3,3-dimetil-D-cisteina o acido (S)-2-amino-3-mercaptoputanoico. La penicillamina si presenta come una polvere bianca, finemente cristallina, di odore caratteristico e di sapore amaro. Fonde a 202-206 °C; è solubile in 9 parti di acqua, in 530 parti di

alcool, praticamente insolubile in cloroformio; in soluzione al 5% (p/v) in idrossido di sodio il potere rotatorio specifico è 63°. In terapia si usa il cloridrato di penicillamina che ha aspetto analogo alla base, ma ha sapore acidulo ed è igroscopico; è solubile in 1 parte di acqua, in 1,5 parti di alcool, in 230 parti di cloroformio, insolubile in etere; fonde a 177,5 °C con decomposizione. La soluzione acquosa all'1% ha un pH intorno a 5; deve essere conservata a temperatura non superiore a 25° C, in recipienti ben chiusi e a riparo dalla luce.

La penicillamina, nonostante si possa preparare per sintesi, di solito si ottiene per idrolisi alcalina della benzilpenicillina e successiva separazione del prodotto mediante chelazione con cloruro mercurico: in questo modo si ottiene direttamente l'isomero D della penicillamina, che è quello comunemente impiegato in terapia (23).

La penicillamina è un efficace agente chelante del rame, del mercurio e del piombo, con i quali forma complessi stabili, solubili in acqua e facilmente escreti per via renale. È importante tuttavia segnalare che la penicillamina elimina anche ioni metallici fisiologicamente essenziali, come ferro, zinco, cobalto e manganese. Sebbene anche l'isomero L della penicillamina formi complessi chelati, in terapia si impiega l'isomero D.

La penicillamina è ben assorbita dal tratto gastrointestinale e raggiunge la concentrazione massima nel sangue dopo 1-2 ore dalla somministrazione. La biotrasformazione epatica è responsabile in massima parte della degradazione della penicillamina, i cui metaboliti vengono rapidamente escreti con le urine; tracce di penicillamina imm modificata rimangono nel plasma dopo 48 ore a causa del legame con le proteine plasmatiche. Nell'arco delle 24 ore si elimina circa l'80% di una somministrazione e.v.

L'uso della penicillamina può comportare un gran numero e una grande varietà di effetti indesiderati, alcuni anche di rilevante tossicità, qualora la terapia venga protratta per lungo tempo, come nell'artrite reumatoide.

Gli effetti indesiderati non gravi sono rappresentati da nausea, vomito, diarrea, dispepsia, anoressia e da una perdita transitoria del senso del gusto per il dolce e per il salato. Sono state osservate di frequente manifestazioni cutanee come orticaria, lesioni maculari e papulari e lupus eritematosus.

La penicillamina può indurre anche tossicità a livello renale, che si manifesta di solito come proteinuria ed ematuria, ma che può progredire fino alla nefrosi con glomerulopatia membranosa. Rilevanti manifestazioni tossiche possono aversi anche a carico del sistema emopoietico con leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, eosinofilia e anemia emolitica.

Nonostante che la penicillamina sia attiva negli avvelenamenti da mercurio e piombo, essa è il farmaco di elezione nel morbo di Wilson (degenerazione epatolenticolare dovuta a un eccesso di rame). La penicillamina è usata anche nella cistinuria e nell'artrite reumatoide.

Nella cistinuria la penicillamina forma un composto disolfuro abbastanza solubile con la cisteina, riducendo così la formazione di calcoli renali contenenti cistina. Non è invece conosciuto il meccanismo d'azione della penicillamina nell'artrite reumatoide.

La penicillamina è disponibile in Italia in capsule da 150 mg (Pemine<sup>®</sup>, Lilly).

## CONCLUSIONE

Dai dati della letteratura si può affermare che sia il BAL che i composti a esso strutturalmente correlati (DMSA e DMPS) sono molto efficaci nel trattamento degli avvelenamenti da arsenico e trovano indicazioni anche nella cura di numerose intossicazioni da metalli pesanti.

La penicillamina viene invece impiegata come agente chelante del rame nel morbo di Wilson.

Il dimercaprolo, essendo stato introdotto in terapia da molto tempo, è il più conosciuto e usato, ma presenta alcune limitazioni costituite da: a) tossicità del farmaco; b) scarsa stabilità della molecola; c) necessità di somministrazione intramuscolare; d) inefficacia nel rimuovere il mercurio dal S.N.C.

I derivati del BAL a maggior carattere idrofilo come il DMSA e il DMPS, sembrano offrire i seguenti vantaggi: a) stabilità nella soluzione acquosa; b) possibilità di somministrazione per os; c) bassa tossicità acuta e assenza di effetti indesiderati; d) efficacia nelle intossicazioni cerebrali da mercurio.

Il DMSA e il DMPS, tuttavia, sono raramente impiegati in campo clinico e pertanto sono, ancor più del BAL, oggetto di scarso interesse da parte delle industrie farmaceutiche.

**Riassunto.** — Gli Autori prendono in esame i principali agenti chelanti contenenti gruppi solfidrilici usati nelle intossicazioni da metalli pesanti. Vengono illustrati i metodi di preparazione, le proprietà chimiche, il meccanismo d'azione e la terapia antidotica specifica.

**Résumé.** — Les Auteurs examinent les principaux agents chélatants avec des groupes sulfidriliques utilisés dans les intoxications par métaux lourds. Ils illustrent la méthode de préparation, le mécanisme d'action et la thérapie antidotique spéciale.

**Summary.** — The Authors take in examination the main dithiol compounds used as chelating agents in heavy metals intoxications. They illustrate the preparation methods, the chemical properties, the mechanism of action and the specific antidotic therapy.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Polidori G., Santoro A., Benini R.: «Prontuario d'intervento tossicologico DISA». I ed., Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare, Firenze, 1984;
- 2) Polidori G., Santoro A., Benini R., Santoni G., Ruggerone M.L., Farina M.L., Gattini A.: «Prontuario d'intervento tossicologico per la Dotazione Interforze Sanitaria Antiveneni (DISA)». II Ed., Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare, Firenze, 1990;
- 3) Atti del Convegno su: «La Sanità Militare e i Farmaci Orfani»; estratto dal vol. 108, Memorie di Scienze Fisiche e Naturali, "Rendiconti dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL", serie V, vol. XIV, parte II, 1990;
- 4) Goyer R.A. in: «Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons», Klaassen C.D., Amdur M.O., Doull J., Ed., 3rd ed., Chap. 19, Macmillan Publishing Co., New York, 1985;
- 5) Klaassen C.D.: «The Pharmacological Basis of Therapeutics». Goodman Gilman A., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P., Ed. 8th ed., Chap. 66, Pergamon Press, New York, 1990;
- 6) «Martindale, the Extra Pharmacopeia», 29th ed., Reynolds J.E.F., Ed., The Pharmaceutical Press, London, 1989;



- 7) Peters R.A., Stocken L.A., Thompson R.H., *Nature*, 156, 616, 1945;
  - 8) Waters L.L., Stock C., *Science*, 102, 601, 1945;
  - 9) Stocken L.A., *J. Chem. Soc.*, 592, 1947;
  - 10) Blomquist A.T., Wokinsky J., *J. Org. Chem.*, 23, 551, 1958;
  - 11) Anisuzzaman A.K.M., Owen L.N., *J. Chem. Soc. (C)*, 1021, 1967;
  - 12) Owen L.N., Sultanbawa U.S., *J. Chem. Soc.*, 2109, 1949;
  - 13) Liang W., Marlowe J., Waddell H., *Fundam. Appl. Toxicol.* 6, 532, 1986;
  - 14) Maiorino J., Bruce A., Aposhian M., *Toxicol., Appl. Pharmacol.*, 97, 338, 1989;
  - 15) Graziano J.H., Cuccia D., Friedheim E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 207, 1051, 1978;
  - 16) Domingo J.L., Paternain J.L., Llobet J.M., Corbella J., *Fundam. Appl. Toxicol.*, 11, 715, 1988;
  - 17) Kreppel H., Reichl F.X., Szinicz L., Fichtl B., Forth W., *Arch. Toxicol.*, 64, 387, 1990;
  - 18) Magos L., Peristianis G.C., Snowden R.T., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 45, 463, 1978;
  - 19) Graziano J.H., Leong J.K., Friedheim E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 206, 696, 1978;
  - 20) Friedheim E., Graziano J.H., Popovac D., Dragovic D., Kaul B., *Lancet*, 1234, 1978;
  - 21) Johary N.S., Owen L.N., *J. Chem. Soc.*, 1307, 1955;
  - 22) Bosque M.A., Domingo J.L., Paternain J.L., Llobet J.M., Corbella J., *Toxicology*, 62, 311 1990;
  - 23) Weigert W.M., Offermanns H., Scherberich P., *Angew. Chem.*, 87, 372 1975.
-

## **DIFETTI DI REFRAZIONE E SVILUPPO DELLE CAPACITÀ VISUO-SPAZIALI: NOSTRE ESPERIENZE**

**R. Bonfilì**

**G. Antonnicola**

**F. Corasaniti\***

**N. Salvi**

**L. Fornasin**

La capacità percettiva, ed in particolare quella visuo-spaziale, viene acquisita gradualmente dall'organismo durante l'infanzia attraverso un complesso procedimento di apprendimento. Dapprima il neonato percepisce solo delle macchie su uno sfondo ed è in grado di effettuare solo delle discriminazioni più grossolane; l'identificazione degli oggetti viene invece acquisita gradualmente come risultato dell'esperienza. Un possibile meccanismo fisiologico di tale processo è stato proposto da Hebb il quale avanza l'ipotesi che quando due o più neuroni corticali vengono attivati congiuntamente più volte, il ripetersi di tale associazione provoca in essi delle modificazioni strutturali che ne facilitano il collegamento; ciò potrebbe verificarsi a livello dei dendriti o delle sinapsi che presentano una superficie maggiore. Verrebbero quindi stabiliti nella corteccia sensoriale dei gruppi di cellule che tendono a scaricare insieme; a mano a mano che l'esperienza percettiva si va accumulando si stabiliscono schemi complessi e stabili di scarica che Hebb definisce "sequenze di fase". Schemi sensoriali e diversi evocano sequenze di fase diverse che derivano in parte dalle associazioni neurali attuate attraverso l'esperienza ed in parte dalle caratteristiche dello stimolo. È questa comunanza di sequenze di fase che permette di identificare un oggetto nuovo come ad esempio triangolare anziché quadrato.

Le organizzazioni percettive più complesse sono il risultato di un apprendimento maggiore che spesso coinvolge più di una modalità sensoriale. Si ritiene ad esempio che la costante di grandezza sia il risultato dell'apprendimento della relazione tra la grandezza

retinica e la distanza. Vi sono altri teorici che condividono questo approccio alla spiegazione dell'organizzazione percettiva quali ad esempio Ames, la cui teoria è chiamata transazionalismo in quanto egli ritiene che l'organizzazione percettiva risulti dall'interazione tra l'uomo e il suo ambiente.

L'altra impostazione dello studio della percezione è quella degli psicologi di Gestalt, i quali sostengono che l'organizzazione percettiva è innata, nel senso che non dipende dall'apprendimento e che si può spiegare in ultima analisi in termini di ricezione sensoriale. Secondo la teoria di questa scuola la corteccia sensoriale non comprende neuroni recettori discreti, interconnessi a seconda del risultato di esperienze specifiche, ma funziona invece come un campo di attività elettrochimica nel quale un dato percettivo specifico non è rappresentato da un'attività neuronale in un luogo specifico ma da un'attività neuronale organizzata in un sistema specifico. Nel caso della vista vi è una corrispondenza punto a punto tra il luogo di stimolazione periferica ed il luogo di ricezione corticale; l'attività elettrochimica della corteccia non è ristretta ai recettori corticali specifici ma si estenderebbe ad aree adiacenti. Il campo è normalmente in uno stato di equilibrio; la stimolazione in arrivo altera tale equilibrio e rende necessario il raggiungimento di un equilibrio diverso.

Il processo mediante il quale si raggiunge la stabilità corticale corrisponde ai fenomeni di organizzazione ed è stato definito da Kafka "lavoro percettivo". Vi sono così due serie di forze al lavoro nel campo corticale: forze coesive che tendono a ristabilire l'equilibrio, e perciò possono tendere a distorcere la percezione, e forze restrittive che risultano dallo schema specifico stabilito dalla percezione esterna, tendono a conservarla. Quello che un osservatore

(\*) Assistente Reparto Oculistico Policlinico Militare di Roma.



vede realmente rappresenta un compromesso tra queste forze opposte. Alcune volte il compromesso rappresenta accuratamente l'oggetto esterno: quando ad esempio l'oggetto è simmetrico, ed è perciò in termini fisici una forma stabile i cui confini rappresentano tensioni uguali. Quando un oggetto non è una forma "buona" in questo senso, può subire modifiche nel campo finché non viene raggiunta la stabilità della forma; così il suo aspetto varierà dalla sua apparenza fisica a seconda del principio della buona forma.

Anche gli schemi stabiliti da vari oggetti discreti del campo percettivo subiranno una modificazione secondo lo stesso principio: di qui i fenomeni di continuazione, appartenenza e così via. Anche dagli studiosi che condividono questo modello interpretativo, comunque, viene ormai riconosciuta l'importanza dell'esperienza e dell'ambiente per spiegare il meccanismo della percezione. D'altronde è ormai appurato che la quantità delle stimolazioni che un organismo riceve dall'ambiente è in rapporto all'efficienza del suo comportamento; per mantenere un comportamento efficiente è necessaria una quantità ottimale di stimolazioni e si possono verificare disturbi sia se la stimolazione ecceda sia se risulti inferiore di molto al livello ottimale.

È stato dimostrato, per esempio, che durante l'esecuzione di compiti monotoni, come l'osservazione di uno schermo radar in cui l'osservatore deve individuare segnali molto rari in un ambiente altrimenti piuttosto carente di stimoli, si verifica un decremento dell'efficienza. L'esecuzione di un tale compito, detto di vigilanza, può essere migliorata se viene introdotta una fonte addizionale di stimolazione.

Lo sviluppo delle capacità percettive è influenzato quindi dalla stimolazione ambientale in modo in certa misura indipendente dalla sua natura. Inoltre quando la deprivazione sensoriale o la sovrastimolazione si verificano in stadi precoci della vita, i loro effetti saranno duraturi se non permanenti. Numerosi studi sono stati eseguiti per indagare gli effetti di ambienti diversi durante l'infanzia e particolarmente di alcuni tipi di limitazione delle esperienze precoci sul comportamento adulto.

I risultati hanno indicato in linea di massima che i soggetti con esperienza iniziale limitata sono in seguito meno attivi e decisamente meno abili nella risoluzione dei problemi, dei controlli. È stato inoltre stabilito che la causa della relativa carenza di abilità degli animali adulti è piuttosto la mancanza di un input

sensoriale variato, come ad esempio un'esperienza visiva limitata.

In questo lavoro ci siamo soffermati su come i bambini con difetti di refrazione possano sviluppare le loro capacità visuo-spaziali. A tale scopo abbiamo somministrato ad un gruppo di 25 bambini con difetti di refrazione, in età comprese tra i 6 e i 10 anni, un gruppo di tests atti a valutare le capacità visuo-spaziali. Tali tests comprendevano: *Bender Gestalt Test* che valuta attraverso la riproduzione grafica di nove configurazioni l'organizzazione percettiva e motoria dello spazio, e c'è il test della figura umana.

I bambini cui era stato somministrato il test non presentavano deficit motori ed avevano un Q.I. adeguato all'età. Abbiamo inoltre analizzato eventuali difficoltà scolastiche, il tipo di difetto refrattivo e da quanto tempo questo era stato corretto. In questa prima fase della nostra ricerca abbiamo potuto constatare che i bambini con difetto di refrazione che erano stati corretti con lenti da pochi mesi hanno fornito dei punteggi inferiori rispetto ai controlli al *Bender Gestalt Test*, soprattutto nei settori degli angoli ed orientamento. Ci proponiamo quindi di effettuare ai bambini dei controlli successivi in modo da poter vedere se la durata della correzione con le lenti possa modificare i risultati del punteggio.

**Riassunto.** — In questo lavoro ci siamo soffermati su come i bambini con difetti di refrazione possono sviluppare le loro capacità visuo-spaziali. Abbiamo studiato un gruppo di 25 bambini di età compresa tra i 6 e i 10 anni, usando il test di *Bender-Gestalt* e quello della figura umana. Dallo studio abbiamo visto che i bambini corretti con lenti da pochi mesi forniscono dei punteggi inferiori rispetto ai controlli al *Bender-Gestalt Test*, soprattutto nei settori degli angoli e dell'orientamento.

#### PAROLE CHIAVE

Disturbi di refrazione  
Capacità percettiva  
Capacità visuo-spaziali

**Résumé.** — Dans cette étude nous avons analysé comment les enfants atteints de défaut de réfraction peuvent développer leur capacités visives de l'espace. Nous avons étudié un groupe de 24 enfants âgés entre 6 et 10 ans, en uti-

lisant la méthode *Bender-Gestalt* et celle de la figure humaine. Après cette étude, nous avons vu que les enfants corrigés par des lentilles depuis peu de mois donnent des valeurs inférieures à l'égard des contrôles au test *Bender-Gestalt*, surtout dans les secteurs des angles et dans l'orientation.

#### MOTS CLÉS

Défauts de la réfraction  
Capacité de perception  
Capacité visuelle de l'espace

**Summary.** – In this study we analysed how children affected by disorders of refraction can develop their vision space capacities. We observed a group of 25 children whose age covered a period between 6 and 10 years using *Bender-Gestalt Test* and the one of the human figure. The result of our study proves that children cured with lens in few months reveal lower results at the *Bender-Gestalt Test* than the control group.

#### KEY WORDS

Disorders of refraction  
Perceptive capacity  
Vision space capacity.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Ames A.JR.: «Visual perception and the rotating trapezoidal window». *Psychol monogr.* vol. 65, n. 7, 1951;
- 2) Alport F.H.: «Theories of perception and the concept of structure». Wiley, 1955;
- 3) Cannao M. and coll.: «Complex visual problems in childhood». *Neuro-ophthalmol.*, 6, 5, 321-327, 1986;
- 4) Hebb D.O.: «The effect of early and late brain injury upon test scores and the nature of normal adult intelligence». *Proc. Amer. Philos. Soc.*, vol. 85, 275-292, 1942;
- 5) Koniszewski G. and coll.: «Psychogenic visual disturbances in children». *Tagung. Dtsch. Ophthalmol. Ges. Frankfurt Fortschr. Ophthalmol.*, 82, 5, 457-458, 1985;
- 6) Mc Grath J.J.: «Irrelevant stimulation and vigilance performance». In Buckner D.H. and Mc Grath J.J. *vigilance. A symposium*, Mc Graw-Hill, 1963;
- 7) Moeller D.E.: «Psychogenic disturbances of vision». *Folia Ophthalmol.*, Leipzig., 13, 3, 151-153, 1988;
- 8) Piaget J.: «Psicologia della percezione». 1973;
- 9) Umpillot E.: «Le Monde visuel du jeune enfant». 1972;
- (10) Zubek J.P.: «Effects of prolonged sensory and perception of deprivation». *Brit. Med. Bull.*, vol. 20, n. 1, 38-42, 1964.



## **"ACCIDENT PRONENESS" E PERSONALITÀ A RISCHIO DI INFORTUNIO** **(Studio dei profili di personalità M.M.P.I. di soggetti infortunati)**

**Vito Martino     Antonello Bellomo     Vincenzo Annicchiarico     Giovanni Dello Russo**

### INTRODUZIONE

Ha ancora senso – nel 1989 e in Italia – parlare di "disposizione individuale agli incidenti"? In questi casi clinici, dice Franz Alexander nel suo trattato di "Medicina Psicosomatica" la vittima ha una parte attiva nel causare l'incidente: qui non si tratta di stanchezza, distrazione o maldestrezza. Il fattore essenziale non sarebbe isolabile dalla struttura di tutta la sua personalità, come lo può essere una reazione ritardata o altro, ma è qualcosa di molto più intimo e globale.

La disposizione agli incidenti e agli insuccessi si manifesterebbe assai presto nella vita, fin dalla gioventù, e consisterebbe in una spiccata inclinazione a restare invischiato in situazioni tali da riportare traumatismi fisici sia pur di poco conto.

Una buona definizione del fenomeno è senz'altro quella dello *Psychiatric Dictionary* (Campbell, 1981): *"tendenza di un soggetto a rimanere coinvolto in incidenti in grado di causargli un dolore o un danno"*.

Già da tempo in psicologia clinica era noto che chi ha avuto un incidente o un insuccesso è predisposto ad averne di successivi molto di più di altri soggetti rimasti sempre immuni.

Dal suo canto la F. Dunbar riporta – nel suo trattato *"Emotion and Bodily Changes"* (1954) – i dati riferiti da R.A. Sutter (1950) da cui risulta che l'assenteismo in fabbrica è appannaggio esclusivo di un gruppo ben individuabile di operai (30% del personale) e che solo il 10% degli operai addetti ad uno stesso lavoro è responsabile del 75% di tutti gli incidenti che si verificano nel loro reparto.

È facile pensare che gli operai che hanno subito un maggiore numero di incidenti siano quelli esposti ai lavori più pericolosi, ma non è così che stanno precisamente le cose. Lo prova il fatto che le persone che

hanno più incidenti in un tipo di lavoro ne hanno altrettanti in un altro e che gli operai che hanno il maggior numero di incidenti sul lavoro ne hanno pure molti in casa e per la strada.

Lo stesso fenomeno fu notato anche in tempo di guerra, laddove si osservò che alcuni soldati venivano feriti più frequentemente di altri, probabilmente a causa del loro stato emotivo, e che in questi soggetti lo stress della battaglia influenzava negativamente sia il giudizio che il controllo muscolare (Campbell, 1981).

In uno studio sugli incidenti automobilistici avvenuti nel Connecticut, fu provato che il 36,4% di tutti gli investimenti avvenuti in un periodo di tempo di 6 anni riguardava solo il 3,9% degli autisti. Una grande compagnia, con molti autisti alle sue dipendenze, per ridurre la frequenza degli incidenti automobilistici da essi provocati, sostituì quelli che ne avevano avuti di più sistemandoli in altre occupazioni. Ma essi esibirono anche qui la loro disposizione agli incidenti.

Secondo il National Safety Council – dice la Dunbar – tutte le misure di sicurezza e tutte le campagne di educazione che si possono concepire non bastano a prevenire gli incidenti tra certe persone: la maggioranza di lesioni traumatiche trovano la loro spiegazione in una "caduta accidentale" ovvero nel fatto che "non si guardava dove si stava andando". Ma in una certa parte di incidenti c'è un elemento intenzionale anche se del tutto inconscio; questi incidenti cioè possono essere spiegati analizzando le motivazioni inaccessibili alla consapevolezza della vittima.

Sulla base dei dati del Travellers Insurance Company, F. Dunbar arriva ad affermare che l'80-90% di tutti gli incidenti non sono causati da un guasto meccanico o da difetti fisici o mentali della persona coinvolta, ma da un "fattore X" della sua personalità.

Più recentemente alcuni Autori (Tsuang et al., 1985) hanno individuato una correlazione evidente tra talune caratteristiche di personalità e la tendenza ad essere coinvolti in incidenti stradali. Le persone che più facilmente vanno incontro a questo tipo di eventi sono dotate, secondo i suddetti Autori, di una minore capacità di controllare l'ostilità e la rabbia, di un basso grado di maturità e di conformismo, di una bassa tolleranza allo stress; si tratterebbe inoltre di individui bellicosi, con notevoli difficoltà nei confronti delle figure autoritarie e una tendenza quasi istintiva a trovarsi in situazioni rischiose. Il sesso maschile, l'uso di alcool e di altre sostanze voluttuarie, la presenza di una personalità sociopatica, sono altre caratteristiche molto comuni in questi soggetti (Tsuang et al., 1985).

Del resto, anche Di Franza et al. (1986), avendo evidenziato una maggiore percentuale di incidenti e di violazioni stradali tra i fumatori e i bevitori, ritengono che questi ultimi siano dotati di alcune caratteristiche di personalità tali da determinare un comportamento più rischioso. La tendenza ad andare incontro a traumi cranici (le cui cause più comuni sono in primo luogo gli incidenti stradali, seguiti dalle cadute accidentali, dagli incidenti sportivi e dai delitti contro la persona) è nettamente superiore nei maschi, specie se giovani (Kraus, J.F. e coll., 1984) e tale comportamento può essere considerato un comportamento sessualmente dimorfico (Martino V., 1988). I maschi mostrano anche una maggiore tendenza a manifestare comportamenti sociopatici insieme ai su ricordati comportamenti rischiosi per cui il sesso, con i correlati aspetti di personalità, può sicuramente essere considerato un fattore di rischio in infortunistica.

Noyes (1985), peraltro, ha confermato queste vedute in uno studio sugli incidenti motociclistici correlati a disturbi psichiatrici; da una disamina basata su dati statistici egli ha evidenziato un aumentato rischio di incidenti soprattutto in soggetti che abusano di sostanze alcoliche e in soggetti con disturbi di personalità.

Anche Campbell (1981) ha tentato di delineare la personalità di un tipico "accident prone": è quest'ultimo un individuo giovane, di sesso maschile, deciso e spesso impulsivo, tendente al soddisfacimento immediato dei propri desideri e alla ribellione nei confronti delle figure autoritarie; egli avverte profondi sensi di colpa per il suo comportamento ribelle e il risentimento che prova viene espresso negli incidenti cui va incontro inconsciamente.

Secondo Freedman et al. (1984), inoltre, vi sarebbe in questi soggetti una tendenza ad agire come sistema specifico di affrontare i conflitti e le ansie e di recuperare l'equilibrio mentale. In altre parole in essi le difficoltà intrapsichiche ed interpersonali verrebbero parzialmente risolte dall'incidente.

Pertanto oggi ci sembra più descrittivo il termine di "personalità che adotta comportamenti a rischio" ("risk taking behavior") adottato da taluni Autori (Looney & Oldham, 1989) per descrivere quegli adolescenti più facilmente predisposti agli infortuni e agli insuccessi.

Una particolare struttura di personalità che presenti un conflitto emozionale, dunque, sembra essere alla base di questi incidenti ricorrenti. Per verificare questa ipotesi e per cercare di evidenziare il profilo di personalità dei soggetti *accident-prone* si è portata a termine la presente ricerca.

## PARTE SPERIMENTALE

### *Campione*

La scelta del campione da studiare è stata motivo di lunga riflessione.

Era necessario individuare un campione di soggetti che al momento dell'infortunio fossero tutti nelle medesime condizioni allo scopo di ridurre al minimo le variabili in studio; ciò per poter così circoscrivere alla sola personalità del soggetto infortunato la ricerca di un fattore causale. Tra tutte le fasi della vita da poter studiare in un campione di soggetti a noi accessibile si è concluso di focalizzare l'indagine sul servizio militare di leva.

Si è scelto di indagare il periodo del servizio di leva per le seguenti ragioni:

a) il servizio di leva viene prestato da giovani maschi di età costante compresa tra i 19 e i 21 anni. È stata così esclusa l'influenza delle variabili sesso ed età sulle cause dei comportamenti che hanno condotto al trauma accidentale;

b) al servizio militare accedono soggetti sani, specialmente dal punto di vista locomotorio e nervoso e che non presentano disturbi del comportamento. Sono state così escluse anomalie del sistema nervoso e locomotore o gravi psicopatologie dalle possibili cause dell'infortunio;



c) durante il servizio di leva tutti i soggetti vengono sottoposti ad addestramento e servizi in condizioni di stress sufficientemente sovrapponibili. È stata così resa costante la variabile ambientale.

### Modello sperimentale

A ca. 1000 soggetti maschi, scelti a random, di età compresa tra i 22 e i 32 anni, si è chiesto se avessero prestato servizio di leva. In caso di risposta affermativa si è chiesto se essi fossero andati incontro ad infortuni durante questo periodo. Tutti coloro che hanno riferito incidenti con lesioni traumatiche sono stati sottoposti a M.M.P.I. Tra coloro che non avevano subito traumi nello stesso periodo della vita sono stati scelti – sempre a random – i soggetti di controllo, in numero doppio dei soggetti infortunati individuati, per sottoporli al test M.M.P.I. (versione abbreviata). Nella Fig. 1 è riportato il modello sperimentale.

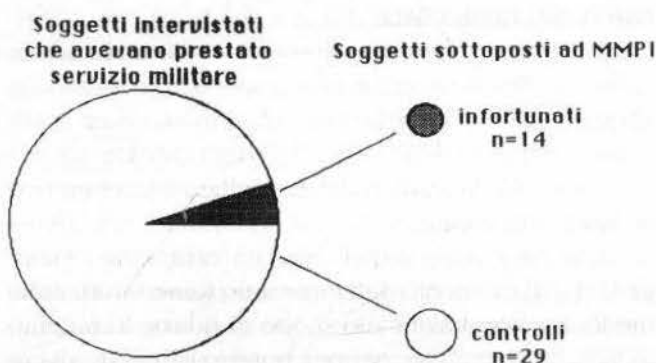


Fig. 1

### ANALISI STATISTICA

Si è proceduto, scala per scala, a verificare l'ipotesi di una uguaglianza tra le medie dei due campioni per mezzo del test statistico t di Student (Weiss e Hassett, 1982).

Nella tabella 1 è riportato il confronto dei valori delle scale M.M.P.I. nei due campioni: soggetti infortunati vs. i soggetti di controllo, ed il valore del t di Student per ogni confronto effettuato e della relativa significatività statistica.

Come si può osservare i due campioni differiscono significativamente solo nelle scale Pd e Sc. Questi scostamenti, insieme alla diversa configurazione delle scale di validità nei due gruppi, sebbene non siano ta-

li da far assumere un aspetto patologico al complessivo profilo di personalità in ognuno dei due campioni, possono suggerire interessanti considerazioni sui tratti di personalità degli infortunati vs. i controlli.

### Considerazioni sui profili di personalità M.M.P.I. dei soggetti traumatizzati vs. Controlli

Nella fig. 2 è riportato il confronto tra i profili M.M.P.I. dei soggetti infortunati e dei soggetti che costituiscono il campione di controllo. Appare subito evidente che entrambi i profili sono compresi ampiamente nella fascia che va dai 40 ai 60 punti standard (T) e che pertanto non si discostano di più di una deviazione standard (= 10 punti T) dalla media del campione normativo italiano.

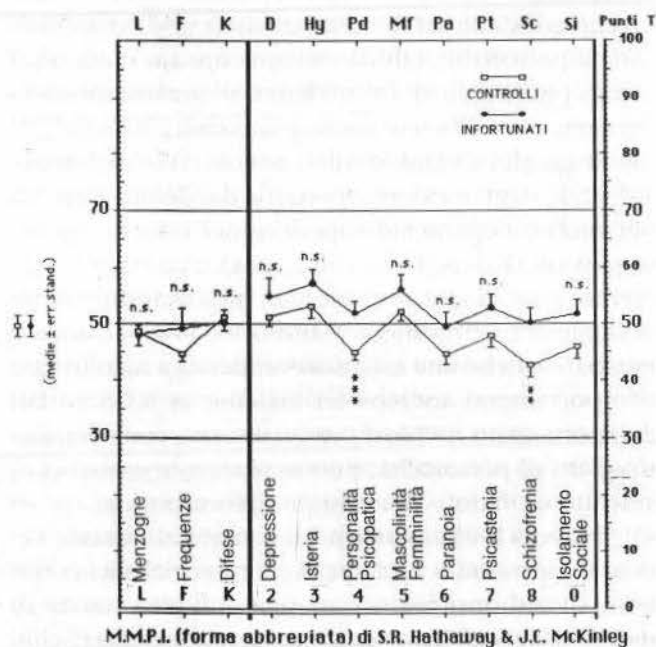


Fig. 2

### Scale cliniche

Le configurazioni dei profili medi delle scale cliniche degli infortunati e dei controlli sono isomorfe e parallele, con i soggetti di controllo che presentano solo punteggi uniformemente più bassi. Questa similarità nella configurazione dei profili può suggerire che non sembrano essersi raggruppati in nessuno dei due campioni (sia degli infortunati che dei controlli).

Tabella 1

Scale	Infortunati			Controlli			Confronto	
	medie	dev. st.	err. st.	medie	dev. st.	err. st.	t	Signif.
L	47,714	7,58	2,026	47,172	7,3	1,356	0,222 *	n.s.
F	49,786	11,55	3,087	44,828	7,107	1,32	1,476	n.s.
K	50,214	6,693	1,789	50,655	8,723	1,62	0,182	n.s.
D	54,5	12,018	3,212	51,621	5,441	1,01	0,855	n.s.
Hy	57,071	7,119	1,903	53,69	10,043	1,865	1,269	n.s.
Pd	51,714	6,866	1,835	45,552	6,033	1,12	2,866	p<0,005
MF	56,286	8,306	2,22	52,172	8,067	1,498	1,536	n.s.
Pa	49,857	9,891	2,643	44,828	8,452	1,569	1,635	n.s.
Pt	52,714	9,879	2,64	48	10,268	1,907	1,447	n.s.
Sc	50	9,479	2,533	43,172	8,207	1,524	2,309	p<0,01
Si	51,143	10,826	2,893	46,69	8,486	1,576	1,351	n.s.

soggetti con caratteristiche psicopatologiche di rilievo clinico, sia nell'area delle scale nevrotiche sia in quella delle scale psicotiche e che inoltre i due profili di personalità possono considerarsi sovrapponibili. Parimenti i soggetti dei due campioni non differiscono significativamente per quanto concerne la scala MF, relativa al ruolo di genere.

I soggetti di controllo hanno riportato dovunque, specie dove si discostavano significativamente dagli infortunati, punteggi inferiori a questi ultimi, facendo assumere un aspetto tendenzialmente sommerso al profilo nella sua globalità. Il loro comportamento suggerisce una tendenza alla adozione di difese più rigide, rispetto ai soggetti infortunati che, al contrario, si sono mostrati, nei confronti del test, relativamente più assertivi, estroversi, impulsivi e meno conformisti.

#### Scale di validità

Queste scale (L, F e K) esprimono l'attitudine tenuta dai soggetti nei confronti del test e pertanto forniscono dirette indicazioni sulla struttura difensiva dei soggetti osservati.

**Scala L** (Lie: menzogna): è costituita da una serie di affermazioni che tendono a porre il soggetto, che risponde a queste V (vero), in una luce favorevole, ma che sono, statisticamente, molto probabilmente insincere.

In questa scala i soggetti di controllo hanno for-

nito punteggi quasi sovrapponibili a quelli degli infortunati.

**Scala F** (Frequency): è costituita da affermazioni che descrivono comportamenti abnormi che tuttavia nella loro globalità non si inseriscono coerentemente in nessuno schema clinico di anormalità. Un elevato punteggio di questa scala può indicare simulazione deliberata, eccentricità o incomprendimento e/o negligenza nel fornire le risposte (Nicolucci P. et al., 1985). Pertanto la scala F può essere utilizzata per discriminare i "falsi positivi".

In questa scala i soggetti di controllo nella loro globalità hanno mostrato una maggiore accuratezza nel rispondere rispetto agli infortunati ed una riluttanza, in confronto a questi ultimi, ad ammettere sentimenti, idee e comportamenti non socialmente accettabili.

**Scala K** (scala di correzione): misura l'atteggiamento - consapevole o meno - di "difesa" nei confronti del test. Un punteggio elevato esprime una difesa o una dissimulazione, mentre un basso punteggio K esprime franchezza, autocritica o deliberata falsificazione in senso peggiorativo. La scala K può pertanto essere usata per discriminare i "falsi negativi".

In questa scala l'insieme dei soggetti di controllo ha riportato punteggi leggermente più alti degli infortunati, manifestando una lievemente maggiore, (non significativa), rigidità delle strutture difensive.

È importante notare che i pattern dei profili dell'area di "Validità" differiscono chiaramente nei due



campioni esaminati, come si può anche osservare in dettaglio nella fig. 3.

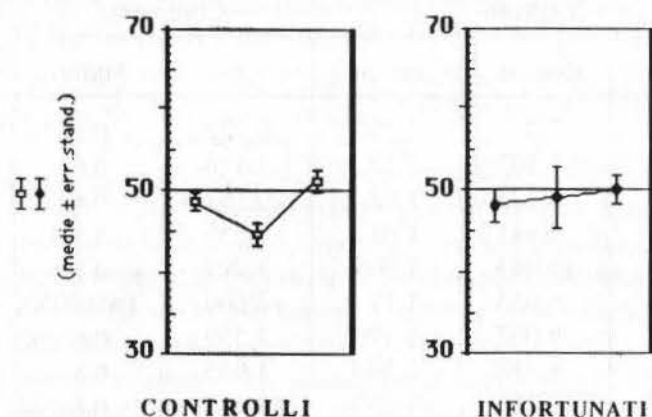


Fig. 3

Sembrano essersi raggruppati tra i soggetti di controllo individui che forniscono risposte difensive al MMPI, tali da far assumere al profilo L-F-K la configurazione a "V" (*inverted caret*). Tale configurazione ( $L + K > F$ ) è propria di coloro che tentano di evitare o negare sentimenti e impulsi inaccettabili, dissimulare problemi. Pertanto tali soggetti tendono a presentarsi nella migliore luce possibile e distinguere il bene dal male in modo rigido e riduttivo. L'*inverted caret* è, inoltre, caratteristico di soggetti normali in attitudine ingenuamente difensiva (Greene R.L., 1980).

L'aspetto del profilo delle scale di validità espresso dai soggetti infortunati, invece, appare in salita (*positive slope*) ( $L + F < K$ ). Tale configurazione sembra esprimere la modalità di affrontare il test propria di soggetti assertivi e che non esperiscono stress o conflitti al momento del test (Greene R.L., 1980). Oppure questo pattern può osservarsi in soggetti acculturati con modalità difensive particolarmente sofisticate. Tuttavia quest'ultimo non sembra essere il nostro caso in quanto il livello medio di scolarizzazione in entrambi i campioni è compreso tra la 5<sup>a</sup> classe elementare e la 3<sup>a</sup> media.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Sembrano essersi raggruppati nel campione di controllo i soggetti con le seguenti caratteristiche difensive: tendenza ad evitare o negare sentimenti ed impulsi inaccettabili e a dissimulare problemi di natura interpersonale. Tendenza a presentarsi, con atteggiamento ingenuamente difensivo, nella migliore luce

possibile, facendo riferimento più ad un Io ideale che non ad un Sé reale.

Sembrano essersi raggruppati nel campione degli infortunati soggetti assertivi, capaci di affrontare problemi interpersonali e che non esperivano stress o conflitti al momento del test. La presenza, a livello delle scale cliniche, di valori significativamente più alti per i soggetti che si erano infortunati nelle scale Pd (Personalità psicopatica) e Sc (Schizofrenia), anche se compresi nell'ambito della fascia delle due deviazioni standard rispetto alla media del campione normativo italiano, suggerisce che questi ultimi presentano alcuni tratti di personalità che li fanno differire dal campione di controllo: tratti di impulsività, spesso sottesi da una sottovalutazione delle circostanze, e di maggiore bizzarria che spesso portano queste persone ad assumere delle posizioni di oppositività all'ambiente e alle convenzioni sociali. Nei rapporti interpersonali questi soggetti possono essere più aperti, meno rigidamente difesi e talora più aggressivi.

È significativo il fatto che in un precedente lavoro (Dello Russo et al., 1988) sugli aspetti psicologici dei consumatori di alcool e dei soggetti astemi (sempre mediante l'uso del MMPI) erano stati ottenuti risultati simili a quelli qui descritti per i soggetti traumatizzati-controlli. Il profilo MMPI del gruppo astemi-consumatori di alcolici è risultato quasi sovrapponibile a quello del gruppo controlli-traumatizzati. Questo ci ha indotto a pensare che vi siano alcune caratteristiche di personalità che accomunano i soggetti che vanno più facilmente incontro a traumi e i soggetti che fanno uso di sostanze alcoliche. E ciò confermerebbe peraltro il riscontro dei già citati De Franza et al. (1986) di una maggiore percentuale di incidenti stradali tra i fumatori e i consumatori di alcolici.

Dunque è il caso ancor oggi di parlare di "Accident Proneness"? Sembra, osservando i risultati emersi da questa casistica, che esistano dei tratti di personalità che più di altri predispongano a certi eventi traumatici. È nostro intento, come ulteriore sviluppo della presente ricerca, valutare con metodi standardizzati gli aspetti cognitivi con la finalità di identificare eventuali difetti dell'attenzione. Se le nostre ipotesi dovessero essere confermate assumerebbero notevole importanza non solo nella infortunistica del lavoro, ma anche in altri settori dell'infortunistica (vedi ad esempio in quella stradale) laddove un esame psicologico del soggetto, che esplori con particolare accuratezza queste aree, potrebbe costituire un ulteriore ed efficace mezzo di prevenzione primaria.

**Riassunto.** – La predisposizione agli incidenti legata a particolari tratti di personalità viene studiata dagli Autori attraverso l'analisi dei profili M.M.P.I., somministrato ad una popolazione di giovani maschi che avevano prestato in precedenza il servizio militare di leva e durante il quale avevano riportato traumatismi. Giovani che avevano prestato anch'essi il servizio di leva, ma che durante esso non si erano infortunati, sono stati studiati con lo stesso test per controllo. Indici più elevati di impulsività ed aggressività, oppositività all'ambiente e alle convenzioni sociali ricorrono con maggior frequenza fra gli "infortunati", delineando i tratti della personalità tendente ad adottare comportamenti a rischio. Gli Autori ipotizzano l'uso del M.M.P.I. come strumento che permette lo *screening* delle personalità *accident prone*.

**Résumé.** – Les Auteurs ont étudié la prédisposition pour les accidents liée à des aspects particuliers de la personnalité par l'analyse des résultats des tests M.M.P.I., soumis à une population de jeunes hommes qui avaient fait précédemment leur service militaire et qui, pendant lequel, avaient reporté des traumatismes. Ils ont étudié en utilisant le même test de contrôle des jeunes hommes qui avaient fait leur service militaire, mais qui pendant lequel n'avaient pas eu d'accidents. Les taux plus élevés d'impulsivité et d'aggressivité, d'opposition au milieu et aux conventions sociales, sont plus fréquents chez les "victimes" des traumatismes, et ils revelent ainsi les aspects de la personnalité des individus qui ont la tendance à adopter des comportements enclins aux risques. Les Auteurs ont pris en consideration l'hypothèse d'employer M.M.P.I. comme un moyen qui permettra le screening des personnalités "accident prone".

**Summary.** – Many data get out of scientific literature show that security and prevention measures sometimes cannot reduce traumatic events incidence in some people. The Authors try the existence of an individual tendency to accidents connected with particular personality structure, estimating scores of clinical scales of M.M.P.I. Test administrated to one thousand young men, that have served in the Army, reporting or not different trauma. Impulsivity, hostility and characteriological social adjustment problems can find more frequently among accident victims, and direct further research developments on the "accident prone" cognitive personality performance.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Alexander F.: «Medicina Psicosomatica». Trad. it. di Re P., Giunti-Barbera, Firenze 1968;
- 2) Campbell R.J.: «Psychiatric Dictionary». Fifth Edition, Oxford Univ. Press. 1981;
- 3) Dello Russo G., Martino V., Maggio A., Annicchiarico V. e Calabrese F.: «Aspetti psicologici e psicodinamici dell'astemio». Atti del VI Congr. Naz. della Soc. Ital. di Alcolologia, Firenze 27-29-10-1988;
- 4) Di Franza J.R., Winters T.H., Goldberg R.J., Cirillo L. e Biliouris T.: «The relationship of smoking to motor vehicle accidents and traffic violations». N.Y. State J. Med., 86, 464-467, sett. 1986;
- 5) Dunbar F.: «Emotions and bodily changes». Columbia Univ. Presses, New York, 1954;
- 6) Freedman A.M., Kaplan B.J. e Sadock B.J.: «Trattato di Psichiatria». Ediz. Italiana, Piccin Editore, 1984;
- 7) Greene R.L.: «The M.M.P.I. – An interpretative manual». Grune & Stratton, Inc., Orlando 1980;
- 8) Kraus J.F. e coll.: «The incidence of acute brain injury and serious impairment in a defined population». Am. Epidemiol., 119, 186, 1984;
- 9) Looney J.G. e Oldham D.G.: «Normal Adolescent Development». In: Kaplan B.J. e Sadock B.J.: «Comprehensive textbook of Psychiatry». V. Williams & Wilkins, Baltimore, 1989;
- 10) Martino V.: «Comportamenti sessualmente dimorfici». In: «Sessualità senza riproduzione, riproduzione senza sessualità». Atti del III Congresso Naz. SIRFS – Bari 25-27 settembre 1987, a cura di Cagnazzo G., Boscia F.M. e Todarello O., IES Mercury Ed., Roma 1988;
- 11) Nicolucci P., Nocera E., Peruzzi R. e Fuddu L.: «Falsificazione ed attendibilità delle scale di validità del MMPI. Una ricerca sperimentale». Pubblicazione interna della Scuola di Specializzazione in Psicologia dell'Università degli Studi di Siena, 1985;
- 12) Noyes R.: «Motor vehicle accidents related to psychiatric impairment». Psychosomatics, n. 7, vol. 26, July 1985;
- 13) Tsuang M.T., Boor M. e Fleming J.A.: «Psychiatric Aspects of Traffic Accidents». Am. J. Psychiatry, 142, 538-546, may 1985;
- 14) Weiss N. e Hasset M.: «Introductory Statistics». Addison-Wesley Publish. Co., Reading 1982.



## I TEST DI PROVOCAZIONE NASALE ASPECIFICI

Franco Filiaci\*

Salvatore Grasso\*\*

### INTRODUZIONE E SCOPO DELLA RICERCA

L'iperreattività nasale aspecifica si identifica con uno stato morboso caratterizzato da una diminuzione della soglia di stimolazione dei recettori cellulari, ghiandolari e vasali, che da solo o associato ad uno stato di ipersensibilizzazione è in grado, in seguito ad appropriata provocazione, di riprodurre i sintomi della rinopatia vasomotoria.

A tal fine, considerando le numerose implicazioni di ordine diagnostico, prognostico e terapeutico, si è sentita la necessità di studiare il comportamento della mucosa nasale dopo test farmacologici di provocazione aspecifica nelle varie forme di rinopatia allergica e non.

I pazienti con rinopatia perenne mostrano una iperreattività della mucosa delle vie aeree superiori (1, 2, 3), la quale reagisce in maniera più intensa rispetto ai normali a vari stimoli aspecifici quali, ad esempio, la temperatura, il grado di umidità ambientale e così via.

Questa iperreattività mucosa è il risultato di uno squilibrio del S.N.A., su base genetica, con predominanza parasimpatica (3, 4). I sintomi allergosimili evidenti nei rinopatici perenni sono dovuti alla liberazione dei vari mediatori chimici, tra i quali l'istamina, dai mastociti; tuttavia le ghiandole sottomucose non mostrano recettori di tipo  $H_2$ , per cui essa dovrebbe causare ipersecrezione attraverso la stimolazione degli irritant-receptors epiteliali e conseguente attività riflessa sui nervi secretori (5, 8).

Da nostri precedenti studi (2, 3), si è visto che la stimolazione della mucosa nasale con farmaci parasimpaticomimetici, quali la metacolina, produce una ipersecrezione nasale maggiore nei rinitici perenni, rispetto ai soggetti normali.

La soluzione acquosa fredda, peraltro, essendo

evidente nei rinitici perenni uno squilibrio dell'autonomic imbalance è in grado di modificare lo status nasale (2, 3, 6).

### MATERIALI E METODI

Sono stati studiati 208 soggetti di età compresa tra 5 e 62 anni, 95 femmine e 113 maschi, suddivisi in 5 gruppi così ripartiti:

- 34 soggetti normali per condizioni generali e locali;
- 81 pazienti con rinite perenne non allergica;
- 25 pazienti con rinite allergica periodica da graminacee, non in crisi stagionale;
- 20 pazienti con rinite allergica periodica da graminacee, in crisi stagionale;
- 48 pazienti con rinite allergica perenne da dermatophagoides pteronissimus.

Tutti i soggetti sono stati diagnosticati mediante anamnesi, prick test, test di provocazione nasale specifico e RAST.

Nostri precedenti studi (2, 3), hanno indicato che la dose di 4 mg di metacolina tra 0,4 ml di soluzione acquosa è quella in grado di fornire risultati significativi senza causare effetti collaterali; per il test con soluzione acquosa fredda si è stimolato con 0,4 ml di acqua distillata a 2-4 °C di temperatura, mentre per il test con l'istamina si è utilizzata la dose di 4 mg di farmaco per ml di soluzione.

Prima delle singole provocazioni nasali e dopo il conteggio del numero di sternali e la raccolta per 15 minuti, con provetta graduata, della secrezione nasale indotta, per una valutazione quantitativa del secreto nasale, i soggetti sono stati sottoposti ai seguenti esami:

- visita O.R.L. completa;

- Rinoreomanometria anteriore, con RRM Cottle 2001, con valutazione della resistenza nasale (7);
- Test di trasporto muco-ciliare, secondo Temble (8).

## RISULTATI

Dall'analisi dei risultati relativi alle modificazioni della resistenza nasale (fig. 1) in seguito a stimolazione aspecifica di pazienti adulti si può notare come il maggiore aumento percentuale si sia osservato, dopo stimolazione con soluzione acquosa fredda, nel gruppo dei vasomotori (52%), seguito dal gruppo dei Graminacee-positivi in crisi (23%) e dei D. Pt. positivi, mentre nei Graminacee-positivi non in crisi il comportamento è risultato analogo a quello dei controlli.

Si può osservare, inoltre, come lo stimolo più efficace sia rappresentato proprio dalla soluzione acquosa fredda e non dalla metacolina.

Gli stessi parametri osservati in bambini di età inferiore a 13 anni dimostrano come il maggiore aumento di resistenza sia a carico oltre che dei rinitici perenni anche dei Graminacee-positivi non in crisi (rispettivamente 80% per i vasomotori; 43% per i D. Pt. positivi; 25% per i graminacee-poistivi non in crisi). L'anomalo comportamento osservato nell'ultimo gruppo citato risulta senz'altro correlato alla mancanza in età pediatrica del caratteristico ciclo respiratorio nasale.

Considerando l'influenza degli anni di malattia sul parametro della modificazione della resistenza nasale, indotta dalla stimolazione con soluzione acquosa fredda nei gruppi dei rinopatici perenni si osserva un andamento temporale costante nei vasomotori e una lieve riduzione nei D. Pt. positivi verso il 5° anno di malattia, forse dovuto ad una paralisi progressiva dei corpi cavernosi per cronica iperstimolazione.

Con riferimento al quantitativo di secreto nasale indotto dalla provocazione con metacolina, la figura 2 evidenzia sia negli adulti che nei bambini una maggiore ipersecrezione nei rinopatici perenni e nei

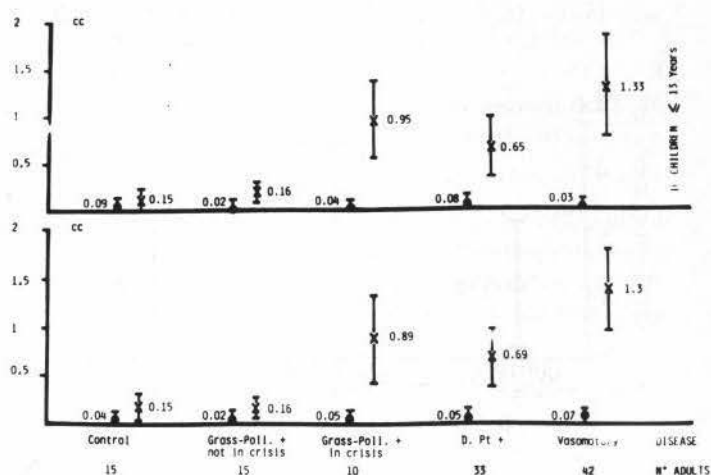


Fig. 2 – Average nasal secretion before (●) and after N.P.T. with metacoline (X).

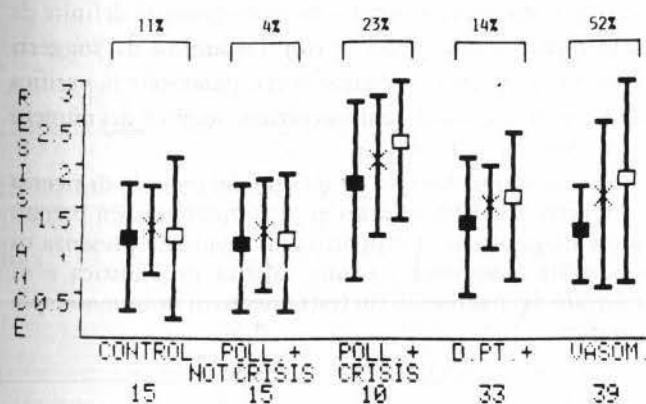


Fig. 1 – Average nasal resistance before (■) and after N.P.T. with metacoline (X) and H<sub>2</sub>O at 2-4° C (□) in adults.

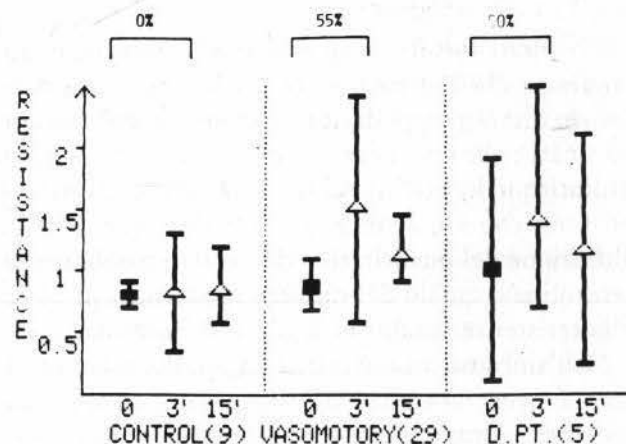


Fig. 3 – Average nasal resistance before (■) and after N.P.T. with histamine (Δ).



Graminacee-positivi in crisi, con prevalenza però dei vasomotori. L'influenza della durata di malattia su tale parametro è risultata maggiore nei primi 2 anni dall'esordio per i vasomotori, mentre per i D. Pt. positivi lo è stata nei primi 3-5 anni.

Per quanto concerne la provocazione nasale con istamina (fig. 3), il computo dell'aumento di resistenza nasale non mostra differenze significative tra i 2 gruppi di rinopatici perenni, i quali, però, reagiscono in maniera più intensa rispetto ai controlli sia a 3' che a 15' dopo stimolazione.

Infine, la figura 4 mostra come il numero di sternali sia cosantemente maggiore nel gruppo dei vasomotori.

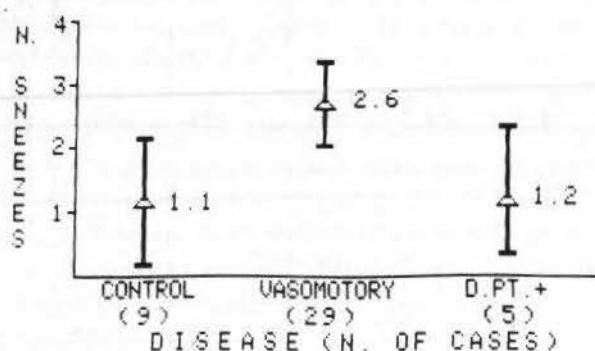


Fig. 4 – Average number of sneezes following N.P.T. with histamine (Δ).

## CONCLUSIONI

I risultati forniti da questo studio mostrano, in complesso, che l'iperreattività nasale aspecifica è presente in tutti i gruppi di rinopatici sintomatici da noi esaminati e che i parametri di maggior interesse sono risultati quello dell'aumento della resistenza nasale per il test con soluzione acquosa fredda; quello della valutazione del quantitativo del secreto nasale per la metacolina e quello del numero di sternali in 15' e della resistenza nasale per il test con istamina.

Nell'ambito di questi test, il gruppo dei vasomotori sembra aver mostrato la maggiore iperreattività aspecifica ed interessante è risultato il comportamento dei Graminacee-positivi in crisi, i quali hanno mostrato una forte ipersecrezione nasale, indicativa di iperreattività aspecifica conseguente alla reazione al-

lergica, mentre al di fuori della crisi sono risultati sovrapponibili ai controlli.

Quest'ultimo comportamento tende a rivalutare il ruolo dell'iperreattività aspecifica mostrando che essa, se necessariamente costituisce la base delle manifestazioni rinitiche, può d'altro canto, insorgere e dominare il quadro clinico nel corso di una reazione allergica.

Ciò è facilmente spiegabile in termini di aumento numerico o della sensibilità dei recettori cellulari implicati nel divenire di una reazione allergica, almeno nei primi anni di malattia, senza nulla togliere alla teoria del controllo genetico della malattia atopica, così come dimostrato da studi asmologici condotti recentemente dal gruppo di Melillo.

Infine l'uso di questi test si è dimostrato facile e privo di effetti collaterali alle dosi e con le modalità da noi praticate già da tempo.

Sulla base di questi risultati, il poter stabilire una condizione di iperreattività nasale con l'uso di queste metodiche ha un ben preciso valore diagnostico, nei confronti della rinopatia vasomotoria, prognostico, e di controllo dei risultati di una immunoterapia specifica. Infatti, l'applicazione del test di provocazione nasale aspecifica con soluzione acquosa fredda in un gruppo di rinopatici perenni D. Pt. positivi, trattati con ITS locale, ha mostrato una significativa diminuzione della resistenza nasale e quindi della iperreattività aspecifica durante il corso del trattamento correlato al miglioramento sintomatologico, della funzionalità respiratoria e della soglia di provocazione allergica.

**Riassunto.** – Con questo studio ho inteso verificare la risposta a stimolazioni controllate per quantità definite da metacolina, acqua fredda e con l'istamina di soggetti rinopatici sintomatici avendo come parametri la verifica della resistenza nasale, della secrezione nasale e del numero degli sternali in 15 minuti.

I risultati ottenuti, la semplicità del metodo di ricerca e l'oggettività della valutazione assumono un ben preciso valore diagnostico in rapporto alla eventuale presenza di una rinite vasomotoria e una valenza prognostica e di controllo dei risultati di un trattamento di immunoterapia specifica.

**Résumé.** – L'Auteur a voulu vérifier la réponse aux stimulations contrôlées par des quantités définies de metacholine, eau froide et hystamine, de part des sujets rhynopathiques symptomatiques. On a vérifié la résistance et la sécrétion du nez.

Les résultats obtenus et la simplicité de la méthode sont soulignés même en considérant la possibilité d'un traitement d'immunothérapie spécifique.

**Summary.** – The Author took into examination the response to controlled stimulations by definite quantities of metacholine, cool water and hystamine in symptomatic rhynopathic subjects. The resistance and secretion of the nose were controlled.

The results and the simple method are highlighted, also considering the possibility of a treatment based on specifical immunotherapy.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Borum P.: «Nasal methacholine challenge. A test for the measuramete of nasal reactivity». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 63, 253, 1979;
- 2) Filiaci F., Di Filippo S., Lucarelli N., Zambetti G., Celestino O.: «Comportamento del test di provocazione nasale aspecifico con metacolina in soggetti normali, con rinopatia allergica e non: primi risultati». *Folia allergol. Immunol. Clin.* 29, 17, 9, 1982;
- 3) Filiaci F., Zambetti G.: «Aspecific nasal reactivity in allergic and non allergic rhinopathy». *Rhinology* 21, 329, 1983;
- 4) Girard J.P., Horvat L., Heimlich E.M.: «Immunopathologie de la rhinite allergique. Test de provocation nasaux». *Rev. Franc. Allergol.*, 14, 175, 1974;
- 5) Okuda M.: «Mechanism in nasal allergy». *ORL digest*, 39, 22, 1977;
- 6) Migind N.: «Nasal allergy». Blackwell, Oxford, 1978;
- 7) Crifò S., Saponara M., Cittadini S., De Seta E., D'Ascanio G.F.: «RRM clinica: i valori del normale». *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 51, 420, 1975;
- 8) Filiaci F., Lucarelli N., Rossi M.: «Valutazione del TMC della mucosa nasale umana». *Medicina Moderna*, 31, 3, 1981;
- 9) Clement P.A.R., Stoop A.T., Kaufman L.: «Histamine threshold and nasal hyperreactivity in non specific allergic rhinopathy». In *Nasal Hiperractivity*, pag. 49, *Proceedings of a symposium held in Almere, The Netherlands, February 26, 1983.*



## NUOVI FARMACI NELLA TERAPIA ANTITUMORALE: LA LONIDAMINA

**T.Col. Farm. t.SG Claudio Mondì**

**S.Ten. Farm. Antonio La Cava**

### INTRODUZIONE

Si può definire tumorale una situazione in cui la singola cellula perde la capacità di controllo della moltiplicazione ed acquisisce un ritmo proliferativo proprio che non tiene conto della regolazione, dando luogo ad una popolazione che si accresce autonomamente, incurante della logica d'insieme dell'organismo e quindi si oppone a tale logica, istituendo una sua autonomia ed usando l'organismo come puro supporto trofico.

Nello sviluppo di un tumore un ruolo di primaria importanza è quello degli oncogeni: questi sono versioni alterate di geni ordinariamente presenti nelle cellule, i proto-oncogeni, deputati alla regolazione della divisione e della differenziazione cellulare tramite l'attività delle proteine da essi codificate.

In alcuni casi si pensa possano intervenire anche due o più oncogeni nelle diverse fasi della crescita di una neoplasia: durante la perdita di controllo della crescita normale, durante la crescita autonoma e nelle fasi di infiltrazione e metastatizzazione. Gli oncogeni codificano per proteine che hanno attività diverse ed agiscono quindi su parti diverse della cellula bersaglio. Negli ultimi anni la ricerca di nuovi farmaci antitumorali si è andata progressivamente orientando verso lo studio delle espressioni dell'oncogene e dei co-fattori che lo condizionano. Le espressioni dell'oncogene e dei co-fattori interagiscono tra loro in modo inestricabile, conferendo alla cellula tumorale i tratti somatici e le funzioni necessarie per la crescita incontrollata, ma rendendola anche vulnerabile. Essi costituiscono pertanto un interessante bersaglio per i trattamenti antitumorali, tanto più che non agiscono singolarmente, ma come un aggregato: è quindi teoricamente sufficiente colpirne uno solo per impedire lo sviluppo del tumore.

Questo indirizzo di ricerca richiede tuttavia una metodologia preclinica e clinica diversa da quella precedentemente messa a punto per i medicinali antiproliferativi. Per esempio, i metodi di laboratorio

correnti non prendono in considerazione la forma della cellula ed il suo sistema energetico, che sono invece fattori critici per la propagazione tumorale; analogamente, i protocolli clinici attribuiscono più importanza, specie nelle prove pilota, al controllo locale della massa tumorale che alla sua diffusione metastatica ed alla sopravvivenza del paziente.

### LA LONIDAMINA

La lonidamina è un farmaco antineoplastico di nuova generazione appartenente alla categoria chimica degli acidi carbossilici indazolo-sostituiti. La sua azione si manifesta sull'espressione dell'oncogene piuttosto che sull'oncogene stesso.

Le proprietà di questa molecola sono state inizialmente indagate sulle cellule germinali di animali da esperimento. E' stato rilevato che in cellule germinali intatte, la lonidamina induce una diminuzione del consumo di ossigeno ed un aumento della glicolisi, mentre in mitocondri isolati il rapporto ADP-O appare invariato (Floridi e coll., 1982).

Gli studi di Floridi hanno inoltre evidenziato il fatto che la lonidamina riduce la respirazione sia delle cellule neoplastiche che di quelle normali, con un grado di inibizione direttamente dipendente dalla natura delle cellule stesse.

In entrambi i tipi di cellule la diminuzione del consumo di ossigeno è verosimilmente dovuta all'inibizione di alcune deidrogenasi.

In presenza di lonidamina non si verifica la riduzione del NAD ad opera del succinato e del piruvato, ed il NADH citoplasmatico non può essere ossidato nella catena mitocondriale, ma viene riossidato dalla lattico-deidrogenasi, che utilizza come substrato il piruvato. In alcuni tipi di cellule neoplastiche, al contrario, la lonidamina inibisce la produzione di acido lattico, un effetto che potrebbe essere dovuto all'inibizione della

esochinasi mitocondriale massicciamente presente nel compartimento mitocondriale esterno delle cellule neoplastiche.

L'effetto sulla esochinasi mitocondriale spiegherebbe anche l'incapacità della lonidamina di ridurre il metabolismo glicidico aerobico in quelle cellule normalmente differenziate nelle quali l'esochinasi non è presente.

Poiché la lonidamina inibisce il metabolismo energetico cellulare, potrebbe teoricamente potenziare il danno indotto da agenti alchilanti, se si parte dal presupposto che i meccanismi di difesa cellulare necessitano di energia.

In un recente studio Teicher e coll. (1981) hanno riportato come la lonidamina sia in effetti capace di potenziare il killing delle cellule neoplastiche indotto da alcuni farmaci appartenenti alla categoria degli agenti alchilanti. Essa può quindi rivelarsi clinicamente utile nella terapia combinata.

Studi condotti su animali da esperimento hanno evidenziato che la lonidamina in gran parte è sottoposta a coniugazione e che la principale via di eliminazione è l'escrezione urinaria.

Per quanto riguarda l'accumulo tissutale del farmaco, si ritiene che gli studi condotti mediante HPLC possano sottostimare i livelli del farmaco; analisi radiochimiche, maggiormente attendibili, hanno comunque evidenziato che i metaboliti del farmaco non subiscono una marcata concentrazione a livello tissutale, ad eccezione che nel fegato e nel rene, dove si possono trovare valori vicini a quelli plasmatici.

Come tutti gli acidi carbossilici deboli, la lonidamina si lega alle proteine plasmatiche in tutte le specie animali sinora studiate.

In uno studio farmacocinetico condotto da Newell e coll. (1991) su 24 pazienti affetti da neoplasia polmonare o mammaria è stato evidenziato che, dopo la somministrazione per os di tre dosi da 150 mg per un periodo di 27-47 giorni, i valori di picco plasmatico ottenuti dopo la prima e la seconda dose erano compresi rispettivamente nel range di 4,8-33,8 microgrammi per millilitro, e 4,8-33,3 microgrammi per millilitro. L'intervallo di tempo entro cui si verifica il picco era di 0,5-4,2 ore per la prima dose e di 0,5-4,1 ore per la seconda dose.

Una correlazione fra caratteristiche farmacocinetiche e risposta al trattamento non poteva comunque essere evidenziata.

Del tutto recentemente, Bretti e coll. (1992) hanno riportato i risultati emersi da uno studio condotto con lonidamina in monosomministrazione in pazienti affetti da carcinoma polmonare anaplastico a piccole cellule.

Lo studio condotto su 12 pazienti prevedeva la somministrazione di 75 mg di lonidamina tre volte al giorno per i primi tre giorni di terapia, con successivo incremento a 150 mg tre volte al giorno con trattamento sino alla progressione della malattia.

In un paziente veniva riscontrata una risposta parziale, della durata di 32 settimane a carico di un sito metastatico linfonodale, con stazionarietà della lesione primitiva; in altri 2 pazienti veniva osservata stazionarietà globale, della durata rispettivamente di 6 e 70 settimane. I restanti 9 pazienti subirono progressione della malattia. La sopravvivenza media era di 77 settimane calcolate dal momento della diagnosi istologica.

Altri Autori (Tanock, 1989; Maroun, 1988), in pazienti affetti da carcinoma polmonare con microcitoma avanzato, hanno rilevato un aumento statisticamente significativo del tasso di risposta, ed un più lungo "progression free survival" in gruppi di pazienti trattati con lonidamina più radioterapia rispetto a pazienti trattati con sola radioterapia. I risultati riportati da Bretti e coll. (1992) si allineano con quelli osservati in precedenti trials: Murray e coll. (1987) hanno riferito due risposte parziali su 20 pazienti affetti da carcinoma polmonare anaplastico a piccole cellule, pretrattati con polichemioterapia; Pronzato e coll. (1989) hanno riscontrato quattro risposte parziali in 25 pazienti affette da carcinoma mammario avanzato; Kokron e coll. (1989) hanno riportato 15 risposte parziali in 131 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule non pretrattato.

Come evidenziato da alcuni Autori, la lonidamina appartiene ad una nuova generazione di farmaci, che non agisce sul DNA, ma sulla sua espressione. L'ipotesi generale usata per questo farmaco parte dall'intuizione di Warburg che la cellula neoplastica impiega uno speciale sistema energetico, intuizione sostanzialmente corretta, sebbene non spieghi il problema fondamentale della specificità di tale meccanismo energetico, che costituisce un prerequisito essenziale per lo sviluppo di ogni agente farmacologico.

Comunque le potenzialità terapeutiche della lonidamina devono essere valutate attraverso ulteriori studi.



**Riassunto.** — La Lonidamina è un farmaco antineoplastico di nuova generazione appartenente alla categoria chimica degli acidi carbossilici-indazolo sostituiti. La sua azione si manifesta sull'espressione dell'oncogene piuttosto che sull'oncogene stesso.

Gli Autori riassumono gli studi farmacologici e farmacocinetici eseguiti sulla molecola.

**Résumé.** — La Lonidamine est une substance anti-neoplasique de nouvelle génération qui appartient à la catégorie chimique des acides carboxyliques substitués per l'indazole. Son action se demontre sur l'expression de l'oncogène plutôt que sur l'oncogène même.

Les Auteurs résument les études pharmacologiques e pharmacocinetiques effectués sur cette molécule.

**Summary.** — Lonidamine is an antineoplastic drug of new generation belonging to the chemical category of carboxylic-indazol-substituted acids. Its action takes place on the expression

of the onchogene rather than on the onchogene itself.

The Authors summarize the pharmacological and pharmacocinetical studies executed about this molecule.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Carbone P.: «Progress in the systemic treatment of cancer». Cancer, 65, 625-633, 1990;
- 2) Floridi A. e al.: «Lonidamine, a selective inhibitor of aerobic glycolysis of murine tumor cells». JNCI, 66, 497, 1981;
- 3) Newell D. e al.: «The pharmacokinetics of oral Lonidamine in breast and lung cancer patients». Sem. Oncol. 18, 2, 1991;
- 4) Bretti S. e al.: «Monoterapia con lonidamina nel carcinoma polmonare anaplastico a piccole cellule». Giorn. It. Oncol., n. 1, 19, 1992;
- 5) Fabbri-Steinberger (eds), vol. 14, N.Y., Academic Press, 453-457, 1978;
- 6) Bishop J.: «Molecular themes in oncogenesis». Cell., 64, 235-248, 1991.

### **Le catene della libertà**

Allacciare le cinture di sicurezza.

Blindare la porta di casa e disporre inferriate alle proprie finestre.

Ingabbiarsi, entrando in una banca, in attesa che il "metal detector" dia la via libera.

Rinunciare ad uscire per la città in certe ore e in certe zone.

Rinunciare alla conversazione coi propri familiari ed amici perché c'è la Televisione che parla per tutti, impone i propri argomenti e qualche opinione, a qualunque ora.

Comprare delle cose scarsamente necessarie o del tutto superflue perché i "persuasori occulti" della stampa, dei manifesti e, naturalmente, della Televisione, convincono a farlo.

Così incatenato non è il Prometeo di mitologica memoria, il grande Prometeo, il semidio vittima dell'ira vendicatrice del terribile Zeus: è invece quest'ometto imbellè, pallido, obeso, ossessionato dal lavoro (se non ce n'è o ce n'è poco, o viceversa se ce n'è troppo e provoca lo "stress"), sempre più preoccupato di avere, sempre meno capace di dare, chiacchierone e al tempo stesso imbottito di chiacchiere, variamente intossicato, immunodepresso, garantista, tollerante e un po' codardo che costituisce la figura-base della nostra società post-industriale, quest'uomo chiamato tanto libero quanto finora non era stato chiamato mai.

Mah, sarà ...!



# NOTIZIARIO DI ARTE E CULTURA

(a cura di D.M. MONACO)

## SIRONI

**Roma, 20 Novembre 1993 – 28 Febbraio 1994**

La Galleria Nazionale d'Arte Moderna e Contemporanea, a Roma, ha ospitato dal 20 novembre 1993 al 28 febbraio 1994 la prima mostra antologica dedicata a Mario Sironi.

Artista eclettico di grande spessore europeo, Mario Sironi nacque a Sassari il 12 maggio 1885, figlio di un ingegnere del Genio Civile di origine lombarda. La sua famiglia, già un anno dopo la sua nascita, si trasferì a Roma, dove quindi Sironi si formò. Orientato agli studi d'ingegneria, se ne allontanò presto dimostrandosi irresistibilmente attratto dal disegno.

A diciotto anni, alla Scuola Libera del Nudo di via Ripetta, egli conobbe Boccioni, Severini e Balla, loro amico e maestro. Fu un incontro determinante, perché portò il giovane artista ad abbracciare la pittura.

Traggo dai cenni bibliografici di Fabio Benzi che il giovane Sironi lesse ed amò Schopenhauer e Nietzsche e si appassionò alla musica di Wagner. Fece dunque culturalmente una scelta di campo dalla quale gli derivò la definizione di "artista di regime" (quindi non fu conformismo ma convinzione). D'altra parte quella stessa definizione, che, per una coazione ideologica, si vorrebbe restrittiva o punitiva, avrebbero meritato – e con me lo scrive Fabio Benzi – giganti come Michelangelo e tanti altri artisti che lavorarono per papi e principi nei secoli lontani senza per questo nulla perdere della loro grandezza.

Sironi sentì artisticamente l'influenza di Giacomo Balla ma già dal 1905 seguì una strada autonoma, avvicinandosi all'espressionismo di Liebermann, Corinth, Munch.

Nel 1906 visse a Parigi, dove abitò insieme a Boccioni e con questo instaurò un rapporto di amicizia profonda anche se talora contrastata.

Nel 1908 e fra il 1910 e il 1911 l'artista fu due

volte in Germania, approfondendo così le sue consonanze con le tendenze pittoriche mitteleuropee.

Purtroppo Sironi era tormentato da crisi depressive ricorrenti, tanto che l'amico Boccioni scrisse a Severini nel 1910 che Sironi era "completamente pazzo ..... non parla più, non studia più .....".

Dalle crisi però egli sapeva uscire, come suole accadere, con rinnovato entusiasmo.

Nel 1913 scriveva a Boccioni di essersi innamorato dell'arte sua e dei suoi compagni di corrente, cioè i futuristi. Il futurismo di Sironi risentiva comunque di altre tendenze, come, ci ricorda Fabio Benzi, le avanguardie russe. Per Sironi, secondo Benzi, la visione del futurismo non aveva più referenti stilistici nel cubismo francese e nella scomposizione dinamica e cromatica, come era stato per altri futuristi italiani: egli seguiva una sua predisposizione, citando Benzi, "alla plasticità grave, al colore denso e solido, a una visione meccanica e geometrizzante, oggettivando in soggetti urbani, macchine, camion, moto e biciclette la nozione della vita-velocità".

Nel 1915 l'artista si spostò a Milano dove avevano operato Marinetti, Boccioni e Carrà e collaborò alla rivista "Gli Avvenimenti" ma fu anche al fronte, nel Battaglione Volontari Ciclisti, pure con Boccioni, Marinetti ed altri. La guerra divenne così tema di molte sue opere.

Tra il 1918 e il 1919 Sironi ebbe occasione di conoscere le opere di De Chirico e si accostò alla metafisica. Nel 1922 entrò nel gruppo "Novecento" di Margherita Sarfatti. Di quegli anni è la collaborazione di Sironi al giornale "Il Popolo d'Italia", che era divenuto organo ufficiale del partito fascista, per cui eseguì circa duemila illustrazioni nelle quali, come annota il Benzi, si coglie un cadenzato e memorabile commento alle vicende di un'epoca drammatica e complicata; una sorta di pegno pagato alla storia per essere a ogni costo testimone del proprio tempo".



L'architettura fu non meno della pittura interesse ed impegno dell'artista, che in quel periodo allestì padiglioni per esposizioni varie, in collaborazione con amici architetti od anche autonomamente. Vi mostrò spesso un personale senso della monumentalità, contribuendo a creare quel gusto, tra grandiosità e razionalismo, che in Italia si chiamò stile "Novecento".

Dal senso di umanità, come dice il Benzi, carica di storia, profondamente legata alle sue radici naturali e tradizionali (figure gravi di contadini, nudi carnali e terrestri, paesaggi scarni e sintetici), Sironi cominciò negli anni Trenta a trarre l'attrazione verso la pittura murale, da lui esplicitamente intesa come pittura sociale per eccellenza.

Nel 1933 egli firmava con Carrà, Campigli e Funi il "Manifesto della Pittura Murale". Sentiva la grande decorazione (affreschi, mosaici) come nelle cattedrali gotiche, simbolo di una sintesi assoluta dello spirito, testimoniando così la tensione ideale che l'atmosfera politico-sociale aveva saputo suscitargli. I suoi grandi affreschi, mosaici e bassorilievi (la scultura fu pure suo gagliardo banco di prova) decorarono meravigliosamente illustri palazzi dell'epoca.

La seconda guerra mondiale e, soprattutto, la sua drammatica fine, ebbero un forte influsso sulla personalità di Sironi, già notoriamente esposta a crisi depressive. Il profondo pessimismo esistenziale – forse sempre presente nel suo tormentato spirito – affiorò e divenne nuovo leit-motiv della sua arte. Dice allora il Benzi che "il classicismo aulico si stempera in un franare continuo degli elementi gli uni sugli altri; i personaggi si trasformano in larve, in presenze cariche di secoli che si scavano sul fondo del quadro nicchie oscure ove raccogliere le membra". Si avvicinò alle nuove tendenze francesi di "pittura materica" e all'arte informale. Negli anni Cinquanta fu l'astrattismo a dominare in lui. Si ha comunque l'impressione che gli ultimi anni vissuti dall'artista (morì a Milano il 13 agosto 1961) abbiano in certo modo riassunto e ricapitolato tutte le maniere in cui s'era espresso in precedenza, come nei movimenti finali di una complessa sinfonia.

Cerchiamo ora una documentazione attraverso le immagini più significative apparse nell'imponente raccolta esposta nella Galleria.

Nel "Ritratto della sorella" (1904-5), pastello e carboncino su cartoncino, figura 1, la critica evidenzia l'ancor vivo legame con Giacomo Balla, ma anche un



Fig. 1 – Mario Sironi: Ritratto della sorella, 1904-1905, pastello e carboncino su cartoncino, cm. 47x55.

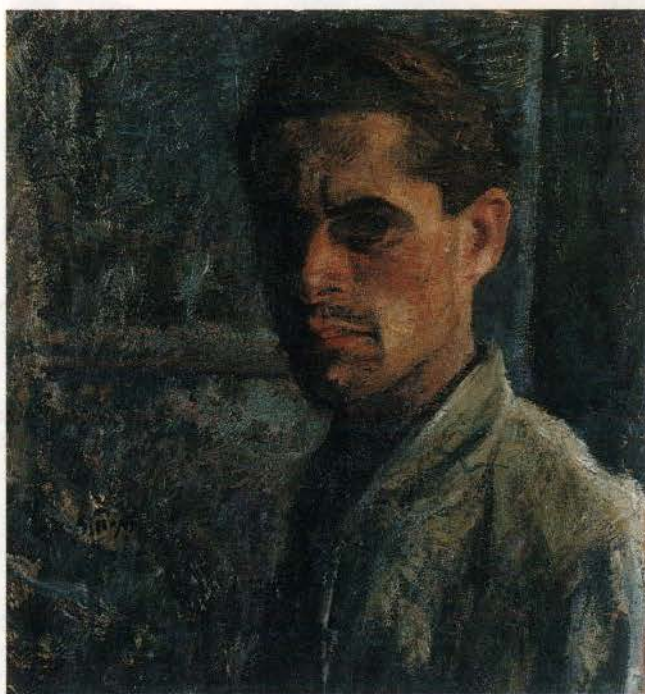


Fig. 2 – Mario Sironi: Autoritratto, 1910-1911, olio su tela, cm. 43,5x37.

taglio modernamente fotografico, solida plasticità, forte magnetismo nello sguardo.

Dei numerosi autoritratti, che forse, nella scelta del soggetto come nella soluzione artistica elaborata, provano più direttamente il travaglio interiore della complessa psicologia di Sironi, nella fig. 2 mostria-





Fig. 3 – Mario Sironi: Testa futurista, 1913, olio su tela, cm. 52x49.



Fig. 4 – Mario Sironi: Ciclista, 1916-1920 circa, olio e collage su cartone, cm. 76x66.

mo quello datato 1910-11, olio su tela, scarno ed essenziale, drammatico.

Nella fig. 3, "Testa futurista", del 1913, è interessante notare che l'opera è stata per lo più giudicata un altro autoritratto, malgrado il busto evidentemente femminile: qui le soluzioni tecniche e di scomposizione richiamano l'influenza di Boccioni ma non manca una sofferta originalità.

Un futurismo problematico affiora nella fig. 4, "Ciclista" (1916-20) olio e collage su cartone, appartenuto a Margherita Sarfatti: vi scopriamo un paesaggio urbano e il dinamismo del ciclista bloccato dalle geometrizzazioni costruttive, risultandone un isolamento monumentale del personaggio (il dipinto, eseguito nel 1916, fu quasi completamente rimaneggiato nel 1920, in certo modo "solidificando" le forme).

Con "La lampada" (1919), fig. 5, Sironi entra autorevolmente nel metafisico. Il manichino e gli elementi geometricamente semplificati richiamano



Fig. 5 – Mario Sironi: La lampada, 1919, olio su tela, cm. 78x56.



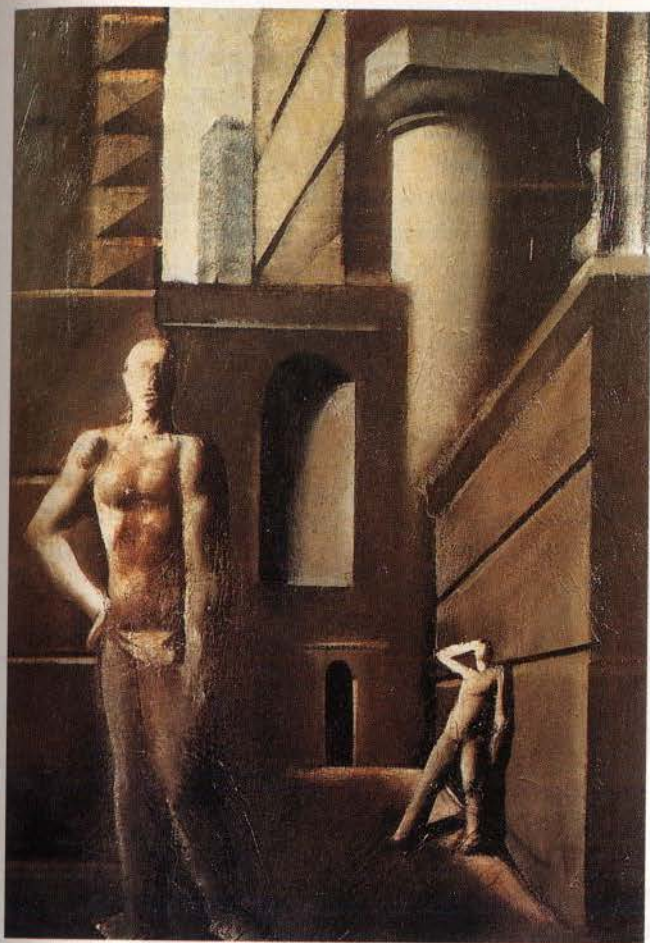


Fig. 6 – Mario Sironi: I costruttori, 1929, olio su tela, cm. 100x70.



Fig. 7 – Mario Sironi: L'Italia corporativa, 1936, mosaico su pannelli, cm. 350x563.



Fig. 8 – Mario Sironi: Composizione con cavallo nero, 1949, olio su compensato, cm. 62x76.



Fig. 9 – Mario Sironi: Modella, 1958, olio su tela, cm. 135x105.



sì Carrà e De Chirico, ma non ne condividono le caratteristiche oniriche ed atemporali, bensì affondano in una cruda realtà quotidiana.

"L'allieva" (1923-24), olio su tela, fig. 5, riassume spazi metafisici e purismo picassiano, modernità sintetica e monumentalismo rinascimentale.

In relazione al contemporaneo forte impegno architettonico dell'artista è il quadro "I costruttori" (1929), fig. 6; il mito dei costruttori, figure etiche prima che estetiche, coinvolge potentemente Sironi. Qui vediamo coesistere elementi metafisici e classici (colonne, bugnati, archi) e un clima anche cinematografico (Metropolis), ricordando la passione cinematografica dell'artista.

Del 1936 è "L'Italia corporativa", grande mosaico su pannelli (fig. 7) realizzato per la Triennale di Milano di quell'anno, poi presentato anche all'Esposizione di Parigi nel 1937: è tra i maggiori esempi di produzione monumentale di Sironi, ispirata a un

concetto epico popolare come i mosaici bizantini.

Il nembro della guerra passa anche sullo spirito inquieto di Sironi, ed ecco la sua ispirazione contrarsi verso figurazioni di ancestrale primitivismo. Siamo nel 1949 con la "Composizione con cavallo nero", olio su compensato, fig. 8: questi idoli, incasellati come in un larario, attingono ad un momento preistorico, originario.

Concludiamo questa rassegna, che speriamo sufficientemente esplicativa, con la "Modella" del 1958, olio su tela (fig. 9). La critica qui, nella gestualità della pennellata, nell'esuberanza "sporca" e irregolare del flusso di materia, vede una caratterizzazione informale malgrado la scelta del soggetto "naturale", un gusto per la scolatura incontrollata, per la materia graffiata, un gusto decisamente sensibile al drammatico clima internazionale dell'epoca.

**Claudio DE SANTIS**

## VIAGGIO IN ITALIA

### **La veduta italiana nella pittura russa dell'800 Roma, Palazzo delle Esposizioni: 24 giugno – 30 agosto 1993**

Le oltre 60 tele dipinte in Italia ed esposte alla mostra confermano l'amore per il nostro paese dei pittori russi che qui soggiornarono a centinaia. Ripercorrendo le tappe del "Viaggio in Italia" attraverso le vedute della natura, delle città e dei paesi della penisola italiana si segue anche un importante momento dell'evoluzione artistica russa.

Dopo la Rivoluzione Francese e ancor più con le guerre napoleoniche la cultura francese, predominante in Russia per tutto il Secolo XVIII, fu rimossa e fu l'Italia ad assorbire il desiderio d'Europa delle classi colte. Non vi furono però solo ragioni politiche e militari; con l'affermazione del neoclassicismo l'Italia, in particolare Roma, aveva visto riaffermata la posizione di centralità nella cultura figurativa europea, conquistata nei primi decenni del '600. Fino all'inizio del XVIII secolo la rappresentazione quasi esclusiva di soggetti biblici ostacolò in Russia l'affermarsi di altri generi pittorici tra cui il paesaggismo. Per anni infatti i principali modelli erano stati quasi

esclusivamente religiosi e l'icona dominava la cultura artistica russa. Quando Pietro il Grande aprì le frontiere economiche e politiche all'Europa, si modificò anche l'interesse artistico stimolato dai nuovi principi degli artisti stranieri, affluiti in Russia per lavorare presso il Palazzo dell'Armeria, all'Accademia delle Scienze e nelle varie tipografie di San Pietroburgo. Grandi quantità di antichità furono comperate a Venezia e a Roma per adornare i palazzi e i giardini della capitale che era in quegli anni ancora in costruzione. Per provvedere alla formazione professionale di pittori, scultori e architetti, Ivan Ivanovic Suvalov fondò l'Accademia di San Pietroburgo che rappresentò un autonomo sistema d'istruzione in Russia. Il punto 9 dell'ordinamento dell'Accademia diceva: *Affinché si porti a miglior stato l'arte, noi permettiamo di mandare da questa Accademia sei persone in sei Paesi stranieri, scelte ogni anno tra gli allievi che si siano distinti per ottimo profitto e diligenza. Essi dovranno essere sostituiti ogni quattro anni.* L'Italia divenne meta ob-





Fig. 1 – Matveev Fëdor Michajlovic: Roma, 1808. Olio su tela, cm. 98x134.



Fig. 2 – Scedrin Sil'vestr Feodosievic: Veduta di Santa Lucia, 1829. Olio su tela, cm. 92,5x134.





Fig. 3 – Ivanov Aleksandr Andreevic: Paludi pontine, 1840 circa. Olio su tela, cm. 28x92.

bligatoria dei viaggi all'estero degli studenti (Pensioniers) che avevano meritato la medaglia d'oro, istituzionalizzando così una scelta spontanea in uso da diversi anni. L'orientamento filo-italiano nella politica dei "pensioniers" è sottolineato dalla nomina ad insegnante dell'italiano Arnolfo all'Accademia delle Belle Arti nel 1790.

L'Italia con l'abbondanza dei suoi monumenti ed

opere d'arte, nonostante le divisioni politiche e le frequenti invasioni straniere, divenne un modello classico e punto costante di riferimento per gli artisti russi. Sembrava loro che la natura rigogliosa, il cielo azzurro, la limpidezza dell'aria, il sole e il mare facessero nascere quasi spontaneamente l'opera d'arte. In seguito alle esperienze italiane, Semen Scedrin (proveniente dalla scuola di prospettiva di A.



Fig. 4 – Ivanov Aleksandr Andreevic: Veduta di Napoli da Posillipo, 1840 circa. Olio su carta applicata su tela, cm. 40x57,5.





Fig. 5 – Cernecov Grigorij Grigor'evic: Benedizione pasquale in Piazza San Pietro a Roma, 1850. Olio su tela, cm. 122x179.

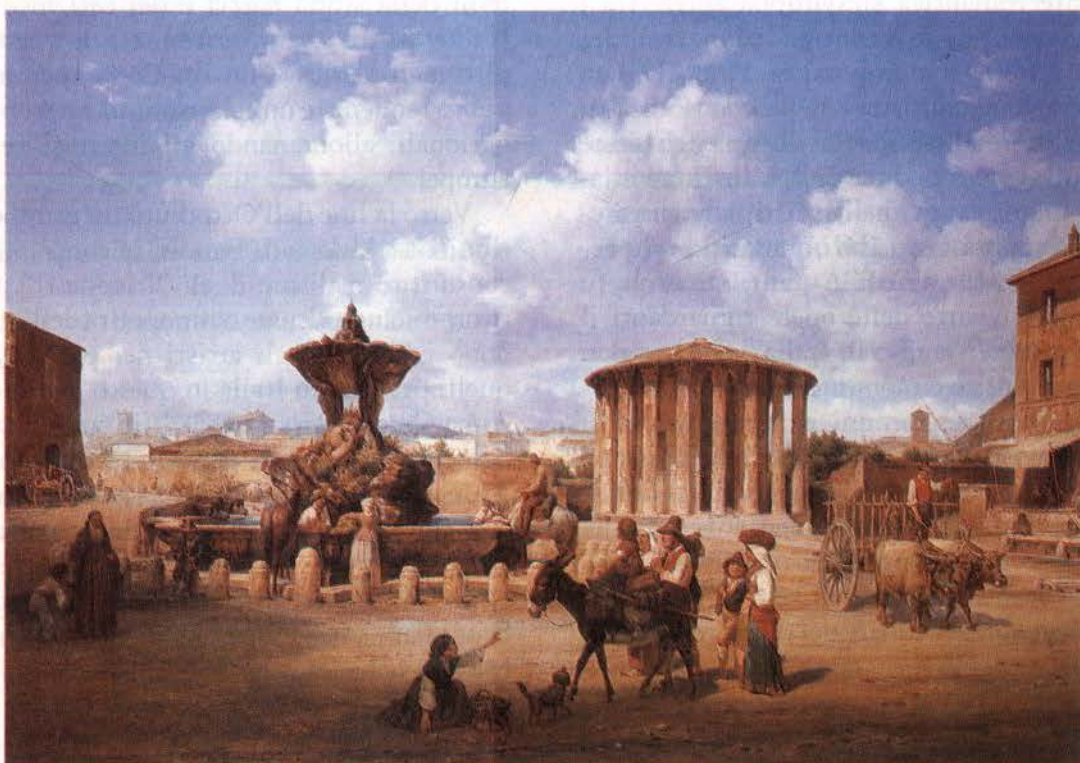


Fig. 6 – Ivanov Anton Ivanovic: Il tempio di Vesta a Roma, 1859. Olio su tela, cm. 70x95.



Perizinotti) istituì in Accademia una speciale classe di paesaggio. Fino ad allora era preminente la pittura storica (essendo l'attività dei pittori rivolta principalmente alla glorificazione dei committenti) e non si studiavano i motivi paesaggistici dal vero, ma ci si esercitava su temi obbligati con la copiatura di modelli; il risultato, quindi, non aveva niente in comune con la realtà locale. Nacque così la consapevolezza che i ritratti e le vedute delle città dovessero rispettare la verosomiglianza naturalistica ed i pittori dovettero impegnarsi nello studio della prospettiva.

All'inizio del XIX secolo venne abbandonata la visione classicistica della natura (ancora presente in Fëdor Matveev Fig. 1) per una interpretazione in chiave emotiva. La scelta di soggetti classici ed idilliaci lasciò il posto a raffigurazioni di villaggi, poderi, semplici scene della vita di campagna, angoli di natura e luoghi periferici delle città fuori della dimensione monumentale.

L'interesse per l'uomo, per i suoi sentimenti e per le sue emozioni favorisce, nei primi decenni dell'Ottocento, la nascita di una fiorente scuola ritrattistica nella quale spiccano le figure di Kiprenskij, Varnek, Sokolov e di Karl ed Aleksandr Brjullov.

La corrente romantica si sviluppa anche tra i "pensioniers" dove superò la contraddizione tra l'idea Italia-museo e Italia-contemporanea. Fino ad allora la loro occupazione consisteva nella conoscenza di modelli classici e nell'esecuzione di copie (richieste dall'Accademia per scopi didattici). La natura italiana viene ora rappresentata nelle sue tipiche manifestazioni più semplici e sensibili, mostrando il paesaggio più simile alla realtà. È in questo clima che fu creata la maggior parte delle opere riguardanti il tema della mostra "Viaggio in Italia". Scedrin non dipinge Napoli antica e monumentale ma il lungomare, con le sue case comuni abitate da uomini impegnati in occupazioni quotidiane, o la mostra in romantiche vedute al chiaro di luna (Fig. 2). Così il carattere anonimo ed apparentemente casuale dei paesaggi di Lebedev ci trasmettono una viva emozione, mentre Vorob'ev mette in risalto i romantici effetti della luce solare e lunare del clima mediterraneo.

In una dimensione particolare devono essere collocati i paesaggi di Aleksandr Ivanov che non presentano particolari legami con i modi stilistici russi, pur

seguendo i principi della visione classica. Cercò sempre di trattare nelle sue opere, le tematiche universali: la fede, l'amore e gli ideali, concentrandosi sull'uso della luce e del colore sviluppò una tecnica di prospettiva luminosa di riflessi e trasparenze (Figg. 3 e 4).

I suoi studi ritrattistici e paesaggistici erano finalizzati alle esigenze della ricostruzione di eventi storici cercando un perfetto equilibrio tra la fedeltà al racconto biblico e l'esatta descrizione dello scenario naturale e dei personaggi.

Negli anni 40 e 50 convivono tendenze diverse facendosi rapidamente strada nella letteratura come nel giornalismo e nell'arte figurativa un'interpretazione verista della vita, il cui principale ideologo fu lo scrittore Nikolai Gogol. Nel campo della pittura questo pensiero si estrinseca con la fedeltà fisionomica dei ritratti, precise e quasi documentaristiche le immagini delle vie e delle piazze e dettagliate le descrizioni di interni e arredi. Tra i rappresentanti della scuola verista emergono i fratelli Nikanor e Grigorij Cernecov (Fig. 5).

Gli anni 60 sono dominati da una corrente realista (Associazione dei pittori "Itineranti") che fermerà l'attenzione degli artisti prevalentemente verso i temi della storia patria e dei ceti medi e poveri. Ivanov fu tra i primi interpreti di questa nascente pittura realistica (Fig. 6). Conseguenza di questa nuova tendenza è una chiusura all'interno dei confini nazionali, allontanando gli interessi verso i paesi europei.

Verso la fine dell'Ottocento un gruppo di artisti, riuniti da Aleksandr Benois, in contrapposizione al consumato realismo degli "Itineranti", favorisce il ritorno ad una visione cosmopolita dell'arte e riprendono i viaggi degli artisti nei paesi europei. Tra quelli presenti in Italia in questo periodo troviamo Anna Ostroumova-Lebedeva le cui vedute sono caratterizzate da ricche pennellate di colore.

In conclusione centinaia e centinaia furono i pittori che soggiornarono in Italia; alcuni di loro vi rimasero per sempre: Fëdor Matveev, Orest Kiprenskij, Karl Brjullov, Anton Ivanov, Fedor Bronnikov sono morti a Roma. Sil'vestr Scedrin e Michail Lebedev sono sepolti a Sorrento.

**Maria Chiara Rocchi**

# MASSIMARIO DELLA CORTE DEI CONTI

a cura di F. Consigliere

(dalla "Rivista della Corte dei Conti" fasc. 1, Gennaio-Febbraio 1993)

14/C – Sezione giurisdizionale Regione Siciliana, 2 febbraio 1993: Pres. Corazzini – Est. Cozzo – P.G. Coppola – Ceraolo – (avv. Carriero) c. Cassa pensioni dipendenti enti locali.

**Pensioni civili e militari – Pensione privilegiata – Infermità – Cardiopatia ischemica – Artropatia degenerativa – Dipendenza – Sussistenza.**

*Dipendono da causa di servizio le infermità cardiopatia ischemica e artropatia degenerativa in presenza di fattori esogeni, quali stress psico-fisici, ambienti insalubri, emozioni violente che, accanto a fattori predisponenti, possono innescare fattori infiammatori influenti sulla determinazione delle infermità anzidette (nella specie, trattasi di veterinario che ha esercitato l'attività con ritmo intenso ed in condizioni climatiche pregiudizievoli).*

16/M – Sezione giurisdizionale Regione Siciliana, 4 febbraio 1993: Pres. Corazzini – Est. Pagliaro – P.G. Carlino – Palmigano c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – In genere – Insufficienza epatica – Dipendenza dal servizio di leva – Disordini alimentari – Sussistenza.**

*Ai fini pensionistici privilegiati, dipende dalla prestazione militare di leva l'infermità "insufficienza epatica" riscontrata in soggetto che durante il servizio soffrì di disturbi digestivi e non usufruì, a causa di essi, di adeguata dieta alimentare.*

20/M – Sezione giurisdizionale Regione Siciliana, 10 febbraio 1993: Pres. Corazzini – Est. Iraci – P.G. Marcinnò – Pisciotta c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – In genere – Tbc polmonare – Fattispecie.**

*Ai fini pensionistici privilegiati sussiste la dipendenza dalla prestazione militare di leva della Tbc polmonare riscontrata ad un anno dalla cessazione dal servizio allo stato di fibrosi.*

88 – Sezione giurisdizionale Regione Siciliana, 20 febbraio 1993: Pres. Passeroni – Est. Di Salvo – P.G. Spadaro – Mameli – (avv. Atzeri) c. Ministero Difesa.

**Corte dei Conti – Giudizio in materia di pensioni civili e militari – Prove – Consulenza tecnica d'ufficio – Operazioni peritali – Partecipazione dei periti di parte – Omissa menzione – Valore processuale.**

*In sede di redazione di consulenza tecnica d'ufficio, la mancata esplicita menzione della presenza dei periti di parte e delle loro osservazioni e istanze non comporta la nullità dell'atto, purché risulti in concreto che la valutazione è stata completa ed ha ricompreso tutte le questioni sollevate dagli intervenuti alle operazioni peritali.*

94 – Sezione giurisdizionale Regione Sardegna, 20 febbraio 1993: Pres. Izzi – Est. Di Salvo – P.G. Cabras – Bizzarro (avv. Pettinau) c. Ministero Difesa.



**Pensioni civili e militari – Infermità – Linfoma di Hodgkin – Pregresso traumatismo – Nesso eziologico – Esclusione.**

*Malgrado l'eziologia incerta delle affezioni tumorali, si esclude, sulla base delle attuali conoscenze mediche, che l'infermità "linfoma di Hodgkin" sia causalmente ricollegabile ad un traumatismo a carico del dorso o delle vertebre impegnati dalla neoplasia.*

78289 – Sezione IV pensioni militari, 25 settembre 1992: Pres. (ff.) D'Orso – Est. Giordano – P.G. D'Orazio – Perillo ved. Cimmino c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Cirrosi epatica – Dipendenza da concausa di servizio – Fattispecie – Esclusione.**

*È da escludere qualsiasi collegamento tra cirrosi epatica e prestazione militare qualora, nel servizio, non siano ravvisabili fattori tossici od infettivi di particolare rilievo tali da aver potuto determinare un processo degenerativo delle strutture connettivali e cellulari del parenchima epatico con successiva sclerosi.*

Sull'argomento ma non sulla stessa linea è interessante riportare le sentenze C.d.C. Pens. mil. n. 63141 del 17.3.83 e n. 70964 del 9.7.1987.

**n. 63141**

*Non è da escludere la dipendenza da causa di servizio della "cirrosi epatica" (nella specie, conclusasi con esito letale) qualora il militare, successivamente ad epatite virale, non solo non si sia più ristabilito, non avendo trovato nel servizio di carriera l'ambiente ideale per la guarigione, ma sia stato sottoposto a prestazioni gravose, in territori malsani, che favorirono l'insorgenza di ulteriori affezioni epato-colecistiche con l'infermità letale.*

**n. 70964**

*Ancorché le epatiti, specie quelle virali, rappresentino un fattore etiologico della cirrosi tra i più sicuri, è da escludere*

*qualsiasi rapporto tra dette infermità qualora non sia dato rilevare che il defunto militare abbia contratto in servizio un'epatite acuta e manchino, nel corso della stessa prestazione, fattori di rischio (es. esposizione all'azione irritativa di sostanze tossiche, di derivazione alimentare o farmacologica ovvero tossinfettiva).*

78598 – Sezione IV pensioni militari, 14 luglio 1992: Pres. (ff.) D'Orso – Est. Prinzivalli – P.G. Iovino G. – Gentili (avv. Carriero) c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – In genere – Interdipendenza – Art. 2, l. n. 261 del 1991 – Applicabilità alla pensionistica ordinaria – Esclusione.**

*L'art. 2, lett. m. della l. n. 261 del 1991, (secondo cui si presumono sempre interdipendenti con l'invalidità che ha dato diritto a pensione le infermità sorte successivamente nello stesso organo o apparato ovvero in organi o apparati cofunzionali), si applica solo in materia pensionistica di guerra; pertanto, finché il legislatore non estenderà detta norma alla pensionistica ordinaria, essa non trova ingresso nella valutazione del nesso causale o concausale delle malattie e lesioni derivanti dalla prestazione del servizio ordinario.*

78645 – Sezione IV pensioni militari, 22 settembre 1992: Pres. Pisciotto – Est. Bove – P.G. Aulisi – Rossini ved. Bogni c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Leucemia acuta omocitoblastica – Dipendenza da concausa di servizio – Esclusione.**

*La leucemia acuta omocitoblastica è malattia tumorale degli elementi cellulari caratterizzata da decorso rapidamente infau-*  
*sto; considerata la sua etiologia priva di agenti causali specifici, è da escludere che il servizio militare – in carenza di prove contrarie – abbia potuto svolgere, sia pure sotto il profilo concausale, ruolo influente sul determinismo ovvero sul più rapido decorso della citata malattia.*

78851 – Sezione IV pensioni civili, 16 luglio 1992: Pres. (ff.) D'Orso – Est. Salbitani – P.G. Aulisi – Coratella (avv. Fonzi) c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Epilessia – Dipendenza da causa di servizio – Fattispecie – Ammissibilità.**

*È da ammettere la dipendenza da causa di servizio di un'infermità epilettica qualora, a parte la mancanza di documenti comprovanti episodi epilettici o simili prima della chiamata alle armi, sussista stretta relazione tra l'insorgenza della "meningo-encefalite post-vaccinica" e l'esordio della sintomatologia comiziale.*

79610 – Sezione IV pensioni militari, 29 settembre 1992:

Pres. (ff.) D'Orso – Est. Peluso – P.G. D'Orazio – D'Agostino (avv. Jaconis) c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Istiocitosi – Dipendenza da concausa di servizio – Esclusione.**

*È da escludere qualsiasi rapporto tra istiocitosi e servizio*

*militare qualora, in disparte la natura (neoplastica) dell'infermità scarsamente influenzata da fattori esogeni, la stessa si sia manifestata dopo il congedo peraltro preceduto da un biennio di licenza straordinaria per altro tipo di infermità (artrosi).*

80156 – Sezione IV pensioni militari, 14 luglio 1992: Pres. Pisciotta – Est. Guasparri – P.G. Barone G. – Di Bello ved. Baruzzi (avv. Carriero) c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Tonsillite, stomatite e neoplasia rinofaringea – Interdipendenza – Fattispecie – Ammissibilità.**

*È da ammettere l'interdipendenza tra una neoplasia rinofaringea ed una tonsillite purulenta con stomatite ulcerosa dovendosi riconoscere che da un ingorgo delle linfoghiandole sottomascellari, dopo l'intervento di tonsillectomia, abbia avuto inizio il processo infiammatorio a carico della faringe, quale antecedente patologico della forma neoplastica letale.*



## LA PAGINA DEL PARAMEDICO

### IMMAGINI E PROBLEMATICHE DI MEDICINA PRATICA

a cura di Cesare Musiari

#### L'ULCERA GASTRICA E DUODENALE

##### GENERALITÀ

Per la Pagina del Paramedico di questo numero si è ritenuto utile trattare l'argomento dell'ulcera gastrica e duodenale, chiamata anche "ulcera peptica".

Perché questa scelta? Perché l'ulcera peptica ha una grande diffusione nella popolazione, in tutte le età e in ogni strato sociale, perché i disturbi che induce sono spesso invalidanti, perché tende a ripresentarsi ciclicamente, e poi perché non è sempre innocente, essendo suscettibile di complicanze anche gravi, che avremo modo di vedere nel corso di queste note.

Con il termine di ulcera peptica si definisce un processo distruttivo, circoscritto alla mucosa e agli strati sottostanti, più frequentemente a carico dello stomaco e del duodeno.

##### EPIDEMIOLOGIA

La malattia peptica colpisce in prevalenza il sesso maschile, ma attualmente l'incidenza statistica a carico delle donne sembra avvicinarsi sempre di più a quella degli uomini: presumibilmente per le mutate abitudini nel sesso femminile, oggi inserito in attività lavorative anche stressanti, e per l'acquisizione di abitudini (fumo, alcoolici), un tempo sconosciute alle donne. D'altra parte il sesso femminile risulta più protetto nei confronti della malattia peptica per opera degli ormoni sessuali femminili: il loro decremento dopo la menopausa sembrerebbe spiegare infatti il motivo per il quale nei soggetti anziani la sperequazione di incidenza tra sesso maschile e femminile tende ad annullarsi.

In generale gli abitanti dei Centri urbani soffrono di un più alto tasso di morbidità rispetto alle aree rurali.

L'incidenza della malattia peptica è a tutt'oggi ancora molto alta: talune statistiche affermano che ne è colpito il 10% della popolazione, senza distinzione tra giovani, soggetti in età matura ed anziani.

Il rapporto ulcera gastrica/ulcera duodenale sembra avviarsi ad uno spostamento progressivo a favore di quest'ultima.

Appare evidente l'alto costo sociale che la malattia peptica comporta, a causa delle assenze dal lavoro nei periodi di acme doloroso, delle ospedalizzazioni, delle indagini diagnostiche e della spesa per i farmaci.

##### FATTORI PREDISPONENTI

*Abitudini alimentari e voluttuarie:* poiché alcuni cibi possono avere effetto ipersecretorio o addirittura irritante sulla mucosa, appare ovvio che talune abitudini predispongono alla malattia peptica.

La caffeina contenuta nel caffè, di cui gli italiani sono forti consumatori, stimola la secrezione di acido cloridrico e di pepsina. Ma non è soltanto la caffeina contenuta nel caffè che rende ulcerogena questa bevanda: infatti è provato che anche il caffè decaffeinato riesce dannoso.

Gli alcoolici rompono la barriera di protezione mucosa, di cui vedremo meglio il significato a proposito della fisiopatologia, e, segnatamente per le bevande ad alta gradazione, si determinano alterazioni della mucosa con possibilità di erosione e sanguinamento.

L'alcool provoca altresì anche un aumento della secrezione cloridrica, ed un abbassamento del Ph nel duodeno, favorendo con tali meccanismi non solo l'instaurarsi dell'ulcera gastrica, ma anche di quella duodenale.

Pasti ricchi di proteine, brodi di carne, salse piccanti, spezie, stimolano la secrezione acida con effetti ulcerogeni.

Taluni farmaci sono nettamente ulcerogeni, con meccanismi diversi: citiamo i cortisonici, l'acido acetilsalicilico, gli antireumatici in genere.

Il fumo di sigaretta è un fattore di rischio per l'ulcera, influenzando tutte le fasi della malattia, presumibilmente per azione eccitosecretiva ad opera della nicotina.

## STRESS PSICOLOGICO

Tutte le problematiche psicologiche, dalle difficoltà dei rapporti sociali alle tensioni indotte dall'ambiente lavorativo, alle situazioni conflittuali giuocano un ruolo assai negativo.

È per questa ragione che nelle società più evolute, ma anche più difficili sotto il profilo della calma psichica, l'incidenza statistica della malattia ulcerosa è più elevata rispetto a modelli di vita più semplice, dove non si riscontra l'esasperata corsa al profitto, alla carriera, alla conquista dell'immagine, all'edonismo esasperato.

## FAMILIARITÀ

È stata rilevata nell'anamnesi familiare dei soggetti ulcerosi una significativa incidenza della malattia nei collaterali e negli ascendenti.

## FISIOPATOLOGIA E PATOGENESI

Per meglio comprendere il meccanismo di insorgenza dell'ulcera gastrica si pone l'opportunità di fare un accenno alla anatomia e fisiologia.

Nello stomaco si distingue una porzione alta, chiamata fondo gastrico, una porzione intermedia, detta corpo, ed una porzione distale che è l'antro.

Fondo e corpo contengono le ghiandole gastriche secernenti acido cloridrico, pepsina e muco. L'antro gastrico contiene invece le ghiandole piloriche producenti muco ad azione protettiva e gastrina, ad opera delle cosiddette cellule G, che entra in circolo stimolando fra l'altro la secrezione cloridropeptica.

Sia la secrezione di acido cloridrico, che quella di pepsina viene stimolata dal nervo vago, che, come è noto, fa parte del sistema neurovegetativo parasimpatico.

Oltre che dalla già citata gastrina e dal nervo vago, la secrezione cloridropeptica è indotta dall'istamina, che stimola la produzione di acido cloridrico.

A protezione della mucosa gastrica da parte della azione erosiva della secrezione cloridropeptica, la già ricordata secrezione di muco integrata dai bicarbonati svolge effetto di barriera protettiva.

Allo stomaco fa seguito, attraverso il canale pilorico dotato di sfintere muscolare, il duodeno.

Il duodeno a sua volta si distingue in due porzioni: bulbo duodenale ed ansa duodenale. Il suo ambiente

interno, in condizioni normali, è alcalino, per la secrezione pancreatico dei bicarbonati.

Il ruolo della ipersecrezione acida dello stomaco nella patogenesi dell'ulcera è univocamente riconosciuto. L'ipersecrezione di acido cloridrico infatti, sia esso indotto per eccessiva liberazione di istamina, che per ipertonìa del vago, che per ipersecrezione di gastrina, induce un indebolimento della barriera mucosa protettiva, che, come è stato già visto, è costituita da muco e bicarbonati. Tale rottura di barriera, oltre a mettere direttamente in contatto acido cloridrico e pepsina con la mucosa gastrica, consente la "retrodiffusione" degli ioni idrogeno nella mucosa, che vanno a stimolare, per azione diretta, il rilascio intramucoso di istamina, sul cui ruolo ulcerogeno si è già detto, e di serotonina, a sua volta ulcerogena, attraverso un meccanismo agente sui vasi che porta ad ischemia della mucosa dello stomaco. Corre l'obbligo di precisare che la retrodiffusione degli ioni idrogeno verso la mucosa avviene anche in condizioni di normalità, ma in questi casi è minima: si parla di retrodiffusione fisiologica.

L'abnorme secrezione di gastrina, che, come si è detto, prodotta a livello dell'antro gastrico entra in circolo e va a stimolare la secrezione cloridropeptica, oltre che per stimoli meccanici e chimici può essere sostenuta da tumori producenti elevate quantità di gastrina causa di notevole ipersecrezione cloridrica e conseguenti gravi ulcerazioni gastriche: è la cosiddetta sindrome di Zollinger-Ellison.

Taluni farmaci, soprattutto gli antinfiammatori non steroidei (F.A.N.S.), ed in particolare l'acido acetilsalicilico, nonché il cortisone e tanti altri ancora, inducono ulcere gastriche e duodenali con possibilità anche di sanguinamento più o meno abbondante, attraverso un meccanismo di alterazione a carico della barriera mucosa, sia in modo diretto, che attraverso la riduzione delle prostaglandine prodotte dalla mucosa gastrica e deputate a stimolare la sintesi della barriera mucosa stessa. Va peraltro precisato che le ulcere da farmaci non fanno parte della malattia ulcerosa propriamente detta, per la loro particolare caratterizzazione evolutiva, correlata all'uso del farmaco ulcerogeno, diversa dalla storia naturale propria della malattia ulcerosa.

Viene altresì attualmente attribuito un rilevante significato patogenetico ad un microbo riscontrabile nel contenuto gastrico in una percentuale elevatissima di soggetti. Si tratta di un microrganismo spiraliforme, peraltro già dimostrato oltre cento anni fa dall'italiano Bizzozzero, ma messo in correlazione con la gastrite



cronica, con la malattia ulcerosa e con il cancro gastrico soltanto nel 1983 da Warren. Per la sua forma a spirale o ad elica gli è stato dato il nome di *helicobacter*.

La colonizzazione dell'*helicobacter* nello stomaco sembra indurre una ipersecrezione di gastrina. Inoltre questo germe è dotato di attività enzimatiche sull'urea con formazione di ammoniaca responsabile di danni alla mucosa e alla barriera, con conseguente incremento della retrodiffusione dell'idrogeno.

Corre peraltro l'obbligo di rilevare che la presenza di *helicobacter* è stata constatata anche in casi di assoluta negatività per reperti patologici.

La coesistenza del suddetto microrganismo in caso di ulcera peggiora la prognosi, costituendo fattore di rischio per evoluzione della malattia verso il carcinoma gastrico.

Si ritiene che la trasmissione di tale batterio possa avvenire da persona a persona ma sulle modalità di contagio non vi è ancora sicurezza.

## ANATOMIA PATOLOGICA

L'ulcera gastrica e duodenale appare come una perdita di sostanza a margini rilevati e arrotondati, di un diametro inferiore a 2 cm, che interessa la mucosa approfondendosi più o meno marcatamente negli strati sottostanti.

La maggior parte delle ulcere gastriche è localizzata sulla piccola curva al limite tra l'antrum ed il corpo gastrico. Un'altra localizzazione abbastanza comune riguarda la sede prepilorica. Quelle del duodeno colpiscono prevalentemente il bulbo.

I processi riparativi non sono in grado di ripristinare le strutture parietali distrutte, in luogo delle quali residua una cicatrice fibrotica permanente, che è causa di stiramento concentrico delle pliche mucose limitrofe, possibilità di stenosi piloriche, deformazioni (a farfalla, a trifoglio) del bulbo duodenale.

## QUADRO CLINICO

La sintomatologia dell'ulcera è molto variabile da caso a caso, anche se, scolasticamente, si preferisce descrivere quella classica di più frequente riscontro. In alcuni casi poi l'ulcera può decorrere in modo del tutto silente.

La sintomatologia dell'ulcera gastrica "da manuale" si caratterizza per un dolore urente in sede epigastrica, a digiuno, con acme dalle ore 24 alle 2, che si allevia con

i pasti nel giro di 5-30 minuti, per ricomparire dopo 40 minuti circa. In particolare molto efficace per la scomparsa del dolore risulta l'assunzione del latte, tanto che si sostiene che un dolore gastrico che non trova sollievo dall'ingestione di latte è fortemente sospetto di essere sostenuto non già da una ulcera benigna, bensì da un tumore dello stomaco.

Tale dolore urente può mancare invece nel soggetto anziano, nel quale la sintomatologia può limitarsi ai vaghi e non ben definibili dolori addominali, prevalentemente localizzati all'epigastrio.

Abbastanza caratteristica, nel malato di ulcera gastrica e, soprattutto, duodenale, la tendenza alla comparsa dei disturbi secondo cicli stagionali, corrispondenti alla primavera e all'autunno, con lunghi intervalli liberi tra due episodi di recidiva ulcerosa, intervalli che peraltro, con il progredire della malattia nel corso degli anni, tendono ad abbreviarsi sempre di più mano a mano che la malattia assume la caratteristica di cronicità. Il dolore può accompagnarsi a pirosi gastrica, nausea e vomito. La perdita di peso non è costante, anzi quando è rilevante suggerisce il sospetto di un tumore piuttosto che di un'ulcera.

All'esame obiettivo la palpazione sull'epigastrio evoca dolore.

Rispetto all'ulcera gastrica, il dolore dell'ulcera duodenale si presenta da due a tre ore dopo i pasti.

## DIAGNOSI

Per quanto si tratti di malattia molto comune, la variabilità dei sintomi può porre difficoltà di diagnosi.

Essa si basa comunque sui seguenti elementi:

- anamnesi;
- esame obiettivo;
- indagini strumentali e di laboratorio.

## ANAMNESI

Il sospetto clinico, in particolare per la malattia ulcerosa, si basa sull'anamnesi.

Infatti, più che l'esame obiettivo, poco significativo, l'anamnesi risulta, per la gran parte dei casi, di fondamentale importanza. Il dolore epigastrico, post-prandiale tardivo, periodico, attenuato dalla assunzione del cibo, è il sintomo più caratteristico dei pazienti ulcerosi e deve indurre il medico ad approfondire le indagini con gli

esami strumentali. Non si deve però dimenticare che in certi casi le ulcere decorrono in modo silente, e allora l'anamnesi non ci può soccorrere. Altri sintomi denunciati dal paziente possono mettere sulla strada, anche se non sono francamente classici: tale è da considerare il senso di tensione epigastrico più o meno doloroso, e generici disturbi dispeptici. Molto significativo invece deve essere considerato il dolore in grado di risvegliare il paziente dal sonno. Si darà importanza alle caratteristiche del dolore dell'ulceroso, crampiforme, o trafittivo, strettamente localizzato ad un punto della parete epigastrica, oppure irradiato dorsalmente.

La tentazione di porre diagnosi di ulcera gastrica o duodenale sulla sola base anamnestica e obbiettiva e di passare quindi alla terapia, soprattutto oggi che si dispone di efficaci farmaci antiulcerosi, deve essere evitata, perché soltanto con gli esami strumentali sarà possibile escludere l'esistenza di affezioni più gravi che si possono manifestare con i sintomi della malattia ulcerosa (infarto del miocardio, dolori anginosi, aortalgie, pancreatiti, tumori etc.).

## ESAME OBBIETTIVO

Come abbiamo visto più sopra offre ben pochi elementi di giudizio.

Si potranno valutare le condizioni generali, mai troppo compromesse, rispetto a patologie più severe come ad esempio il cancro gastrico, con il quale va sempre posta la diagnosi differenziale. Un pallore della cute e delle mucose, espressione di uno stato anemico più o meno pronunciato, potrà constatarsi in caso di stitichioemorragico. La palpazione dell'epigastrio risveglia dolore.

## INDAGINI STRUMENTALI E DI LABORATORIO

Quando un paziente presenta sintomi sospetti di malattia ulcerosa, il ricorso agli esami strumentali è d'obbligo.

Primo fra tutti l'esame endoscopico, che, con la introduzione del gastroscopio a fibre ottiche, in sostituzione dell'obsoleto gastroscopio rigido, ha reso l'indagine talmente affidabile e così scarsamente invasiva da soppiantare nella maggior parte dei casi l'esame radiologico fino a pochi anni fa metodica principe.

La gastroscopia infatti consente una più alta percentuale di diagnosi corrette permettendo all'endoscopista

di constatare con assoluta fedeltà le caratteristiche della mucosa gastrica e duodenale, e contemporaneamente il prelievo di frammenti per biopsie ed indagini batteriologiche.

Ma ancora prima della conferma biotica l'endoscopista nella maggior parte dei casi è in grado di formulare un giudizio sulla natura dell'ulcera, se benigna o maligna, in base al suo aspetto: perdita di sostanza rotondeggiante od ovalare con fondo biancastro circondato da un orlo iperemico, nell'ulcera benigna, irregolarità del bordo e della profondità, con fondo emorragico necrotico, nelle forme maligne, eventuale scomparsa della peristalsi attorno all'ulcera, se la parete è già stata infiltrata dal processo tumorale.

Corre peraltro l'obbligo di precisare che anche l'esame radiologico può ancora essere utilizzato ai giorni nostri, soprattutto se si ricorre alle tecniche più sofisticate introdotte abbastanza di recente per una più dettagliata informazione sul disegno delle pliche mucose (contrasto a strato sottile).

Degli esami di laboratorio rimane di capitale importanza l'esame istologico su frustoli di tessuto che l'endoscopista può prelevare nel corso dell'esame, e la ricerca dell'*helicobacter pylori* eseguita, sempre su campioni biotici, per mezzo del tradizionale microscopio ottico, o con microscopio elettronico, o con l'allestimento di colture, o con il cosiddetto test rapido dell'ureasi che sfrutta particolari attività chimiche del microbo.

La ricerca del sangue occulto nelle feci resta ancor oggi una indagine da effettuare, stante il frequente riscontro di stitichio ematico negli ulcerosi.

Piuttosto indaginoso e non sempre di pratica utilità lo studio del chimismo gastrico.

L'esame citologico per la ricerca di eventuali cellule tumorali eseguito su materiale di lavaggio del contenuto gastrico ottenuto con sondino è assai meno affidabile della biopsia, per cui va lasciato solo a quei casi in cui non è possibile eseguire l'esame endoscopico.

Il dosaggio della gastrinemia può essere utile dove si sospetti una malattia ulcerosa sostenuta da patologia responsabile di abnorme secrezione di gastrina (sindrome di Zollinger-Ellison).

## COMPLICANZE

Le ulcere gastriche e duodenali sono suscettibili di varie complicazioni:



*a) la perforazione:*

quando è libera nel peritoneo si manifesta improvvisamente con dolori epigastrici, poi diffusi a tutto l'addome, eventualmente alla spalla dx, spesso accompagnati da nausea e vomito. A distanza di qualche ora rigidità della parete addominale per peritonite acuta, febbre, tachicardia, shock. L'esame radiologico eseguito in ortostatismo dimostra aria libera in peritoneo, che si va a raccogliere sotto il diaframma ed è molto bene percettibile in sede subfrenica dx, dove appare come una falda gassosa di radiotrasparenza tra il profilo diaframmatico e l'ombra del fegato.

Le perforazioni cosiddette "coperte" penetrano invece in organi contigui. Ne conseguono sofferenze dei suddetti organi, ma la sintomatologia in generale è meno drammatica. Quando la perforazione penetra nel pan-creas si può verificare una pancreatite acuta. Altra possibilità: la perforazione dell'ulcera nelle vie biliari (ittero); meno severa la perforazione coperta dell'omento.

*b) stenosi pilorica:*

per un processo cicatriziale di ulcere in vicinanza del canale pilorico si può instaurare un restringimento dello stesso che dà luogo a ristagno più o meno cospicuo degli ingesti e delle secrezioni gastriche con dilatazione ingravescente dello stomaco e sintomatologia correlata alle difficoltà del transito.

*c) sanguinamento:*

quasi la metà dei pazienti affetti da malattia ulcerosa, sia essa gastrica che duodenale, soffre di emorragie, da modesti stitlicidi a cospicue emorragie pericolose per la vita. In quest'ultimo caso la sintomatologia è dominata da una grave condizione di anemizzazione fino allo shock emorragico. L'endoscopia è in grado di stabilire la sede dell'emorragia, per cui la si preferisce all'esame arteriografico, assai più indaginoso e meno affidabile.

La sintomatologia si caratterizza per ematemesi, melena, stato anemico fino allo shock emorragico.

*d) degenerazione cancerogena dell'ulcera:*

è una evenienza delle ulcere gastriche. È discusso peraltro se molte delle ulcere cancerigene derivano da trasformazione neoplastica di una ulcera gastrica propriamente detta, o se, invece, esordiscono già come cancri gastrici soggetti a precoce ulcerazione.

È il caso di ricordare che molto interesse si attribuisce all'*helicobacter pylori* nel rischio carcinogenetico.

## EVOLUZIONE, DECORSO E PROGNOSI

L'ulcera gastrica e duodenale sono da considerare malattie ricorrenti, nel senso che a periodi di benessere corrispondenti a cicatrizzazione del processo ulcerativo succedono nuove esacerbazioni per comparsa di nuova ulcera.

## TERAPIA DIETETICA

All'inizio del secolo era stata codificata una terapia dietetica a base di latte cui doveva seguire, dopo l'acuzie, una dieta a base di latte, latticini, purè, patate, uova, marmellate, refratta in ripetuti spuntini, per tamponare l'acidità dell'ambiente e nel tempo stesso evitare la dilatazione dello stomaco e conseguire una sufficiente somministrazione di calorie.

Oggi vi è la tendenza di consigliare una dieta libera, evitando peraltro quei cibi che sono potenti stimolatori della secrezione gastrica: citiamo tra quelli da evitare gli estratti di carne, i brodi di carne, il thè, la coca cola, il caffè anche decaffeinato, le spezie, gli alcoolici (ma durante i pasti una modica quantità di vino può essere consentita).

## TERAPIA MEDICA

*Antagonisti degli H2 recettori.*

Si può affermare che questi farmaci hanno impresso una vera e propria svolta alla terapia della malattia ulcerosa per i risultati brillanti che ottengono, così che i farmaci usati in precedenza trovano oggi minore campo di applicazione.

Trattasi di farmaci capaci di bloccare i recettori istaminici della mucosa gastrica, cosiddetti recettori H2, con conseguente inibizione di produzione di acido cloridrico e pepsina. Capostipite di questa famiglia di farmaci è stata la cimetidina. Di più recente generazione si annovera la roxatidina ed altre molecole che rispetto alla capostipite offrono il vantaggio di una più lunga emivita, e maggiore maneggevolezza, in ultima analisi maggiore affidabilità.

Ciò non toglie che questi farmaci non vanno esenti da effetti collaterali e controindicazioni, in particolare per effetti negativi sul fegato, sui reni, sul sistema nervoso centrale, sul cuore, e sul sistema emopoietico ed immunitario. Malgrado i brillanti risultati conseguiti sull'immediato neppure gli antagonisti dei recettori H2 sembrano in grado di influenzare in modo radicale la storia naturale della malattia ulcerosa.

Molto validi risultano i suddetti farmaci nella cura della già ricordata sindrome di Zollinger-Ellison.

Ancora oggi comunque possono risultare utili i farmaci tradizionali.

Citiamo:

*a) antiacidi:*

– bicarbonato di sodio:

nel passato è stato il farmaco cardine della terapia antiacida. Il suo effetto antiacido è potente ma di breve durata. Il suo abuso provoca un'alcalosi metabolica che può condurre alla nefrocalcinosi e alla calcolosi renale. Inoltre esercita un effetto di rimbalzo determinando una ipergastrinemia reattiva responsabile di un rapido ritorno alla iperacidità;

– carbonato di calcio:

anch'esso è responsabile di nefrocalcinosi e calcolosi renale, se utilizzato troppo a lungo;

– preparati antiacidi a base di sali di magnesio ed alluminio (idrossido di alluminio, fosfato di alluminio, idrossido di magnesio, trisilicato di magnesio) di solito associati, per controbilanciare l'effetto diarroico del magnesio con quello costipante dell'alluminio.

*b) anticolinergici:*

trattasi di farmaci antivagali che si propongono di diminuire la secrezione cloridropeptica e ridurre la motilità gastrica attraverso l'inattivazione farmacologica del nervo vago. Il loro impiego va però utilizzato con cautela; controindicazioni: il glaucoma e la ritenzione di urina nei prostatici.

Utile l'associazione degli anticolinergici con sedativi e tranquillanti. Capostipite di questi farmaci è la belladonna.

*c) protettivi di barriera e citoprotettivi di riparazione:*

– prostaglandine:

la mucosa gastrica secerne le prostaglandine PGE2 e PGF2 con azione di inibizione sulla secrezione gastrica e di stimolazione della produzione di muco ad azione protettiva. La somministrazione orale di prostaglandine gastriche si propone di rafforzare l'azione delle prostaglandine endogene fisiologicamente prodotte dall'organismo;

– carbenoxalone:

è un derivato sintetico dell'acido glicirretinico, presente nella liquirizia. È efficace ma determina ritenzione di sodio per cui è controindicato in pazienti anziani, nefropatici, cardiopatici ipertesi.

Per la sua azione sodioritentiva i pazienti in trattamento con carbenoxalone devono essere sottoposti a frequenti controlli degli elettroliti del siero;

– sucralfato:

è un sale di alluminio che, legandosi alle proteine della essudazione ulcerosa, forma uno strato protettivo nei confronti dell'azione dell'acido cloridrico;

– dinitrato bismutato di potassio:

in ambiente acido si unisce alle glicoproteine del tessuto necrotico dell'ulcera formando un precipitato proteico che mette al riparo l'ulcera dagli agenti irritativi. Poiché l'effetto terapeutico avviene in ambiente acido non può essere usato in associazione con i preparati antiacidi.

*d) influenzanti lo svuotamento gastrico:*

– metoclopramide:

esercita la sua azione terapeutica accelerando il transito del contenuto gastrico e duodenale (e nei restanti tratti del tubo digerente) limitando in tal modo gli effetti dannosi che tale contenuto provoca sulla mucosa dello stomaco e del duodeno.

A dosi sostenute è responsabile di una sintomatologia neurologica a tipo extrapiramidale (crisi neurodismetrie).

*e) riduttori dell'aggressione acido-peptica:*

– omeprazolo:

è un derivato benzimidazolico in grado di inibire il processo di secrezione di acido cloridrico. L'efficacia terapeutica è buona in termini di rapidità della cicatrizzazione e degli effetti sulla sintomatologia dolorosa. Una precisa indicazione sembra trovare nella già ricordata sindrome di Zollinger-Ellison;

– anche i già ricordati antagonisti dei recettori H2 appartengono alla categoria dei farmaci riduttori dell'aggressione acido-peptica.

*f) chemioterapici attivi sull'*helicobacter pylori*:*

Data la necessità di eradicazione dell'*helicobacter*, cui si attribuisce in particolare la responsabilità delle recidive di ulcera e la trasformazione cancerogena del processo, è molto attuale l'indicazione terapeutica dell'antibiosi rivolta contro il suddetto microrganismo. Il protocollo terapeutico si basa sulla somministrazione di una associazione metronidazolo, amoxicillina e bismuto colloidale, efficace nell'eradicare l'*helicobacter pylori* nell'80-90% dei casi. L'associazione di un antiacido, il già ricordato omeprazolo, con amoxicillina, basata sulla necessità di inibire l'ambiente acido dello stomaco per consentire all'antibiotico di agire, sembra fornire brillanti risultati.



## TERAPIA CHIRURGICA

L'introduzione dei più recenti farmaci ha consentito di ridurre in maniera cospicua i casi da affidare al chirurgo. Tuttavia esistono ancora oggi casi di malattia ulcerosa che non rispondono al trattamento medico, sia per scarsa collaborazione del paziente che non si attiene alle prescrizioni, che per vera e propria refrattarietà alla cura. Per essi la soluzione resta quella chirurgica, così come per le complicanze: sanguinamenti cospicui non dominabili con terapia medica, perforazioni, cancerizzazione dell'ulcera.

Nell'ulcera non complicata dello stomaco di pertinenza chirurgica si pone da parte del chirurgo la necessità della scelta del tipo di intervento: vagotomia o resezione?

Oggi la vagotomia si è evoluta raggiungendo una raffinatezza che consente applicazioni brillanti e scevre dai grossi inconvenienti del passato; si tratta infatti di una vagotomia molto selettiva, che inseguendo le più piccole ramificazioni vagali dello stomaco risparmia gli altri distretti innervati dal nervo vago. In tal modo si riesce ad abbassare il livello secretivo gastrico che dovrebbe consentire la guarigione delle ulcere, sia gastriche che duodenali. Non si può peraltro ignorare che le ulcere inveterate, caratterizzate da sclerosi e trombosi dei vasi, fenomeni ovviamente irreversibili, rimangono resistenti a questo tipo di terapia. A ciò si aggiunga il rallentato vuotamento gastrico che consegue alla denervazione vagale.

Di fronte a tali limiti, non rimane che il ricorso alla gastrectomia parziale secondo metodiche diverse, ma comunque tutte finalizzate a rimuovere il tratto ulcerato, assicurare un buon svuotamento attraverso l'anastomosi che il chirurgo crea tra il moncone gastrico residuo ed il digiuno, eliminare con l'antro gastrico i rischi della cancerizzazione, ridurre la secrezione gastrica grazie alla resezione dell'antro che, come abbiamo già ricordato a proposito della fisiopatologia, è la sede della regolazione ormonale per la produzione di gastrina.

Corre comunque l'obbligo di precisare che nemmeno la resezione è in grado di assicurare la definitiva interruzione della storia naturale della malattia ulcerosa, per la possibilità di recidive ulcerose sul moncone residuo ed in particolare sulla bocca del neostoma (1).

Con queste osservazioni, per la verità non trionfalistiche, sulle possibilità di una terapia radicalmente risolutiva per ogni tipo di ulcera gastrica e duodenale, ma pur sempre positive rispetto a quelle che erano le capacità terapeutiche del passato, si concludono queste note sull'argomento.

C. MUSIARI

---

(1) - neostoma: comunicazione tra moncone gastrico residuo e un'ansa del digiuno, creata dal chirurgo per il vuotamento gastrico.

## RECENSIONI DI LIBRI

IL SERVIZIO NAZIONALE DI DOCUMENTAZIONE PER L'EDUCAZIONE SANITARIA ha appena pubblicato, nell'ambito della collana monografie, la rassegna bibliografica dal titolo: *Contro le droghe: cultura e strategie preventive contro la diffusione delle sostanze stupefacenti (1990-1992)*.

Il volume raccoglie circa 500 riferimenti bibliografici relativi a libri, articoli di riviste scientifiche, atti di convegni e sussidi didattici realizzati nel nostro Paese nel corso degli ultimi tredici anni.

In particolare è possibile trovare, divisi per capitoli, materiali relativi a cultura, prevenzione ed educazione sanitaria in tema di sostanze stupefacenti.

"Contro le droghe" può rappresentare uno strumento di consultazione per quanti operano nel campo dei servizi socio-sanitari, della scuola, del volontariato e privato sociale o per coloro che vogliono studiare o approfondire i vari aspetti del complesso e drammatico fenomeno della dipendenza da eroina.

Il volume può essere richiesto gratuitamente, da quanti lo desiderano, scrivendo a: SENDES VIA MARZIA, 16 - 06100 PERUGIA.

La distribuzione del volume sarà avviata intorno al 10 febbraio 1994.

CALLIERI B.: *Percorsi di uno psichiatra*. Edizioni Universitarie Romane, 1993, pagg. 449, L. 60.000.

In una articolata antologia monografica della Sua ultraquarantennale produzione scientifica, l'eminente Autore sostanzialmente offre allo specialista un trattato estremamente originale sull'evoluzione del pensiero psichiatrico moderno.

Presentata da Vincenzo Cappelletti, Direttore Generale dell'Istituto della Enciclopedia Italiana e storico del pensiero scientifico, l'opera traduce il travaglio interiore della teoresi psichiatrica della seconda metà di questo secolo, dibattuta tra la frammentarietà empirica e la dimensione euristica clinico-filosofica, che è stato vissuto dall'Autore, "uno dei maggiori rappresentanti della cultura psichiatrica italiana" ed "uomo di scienza esemplare, che ha scelto di vivere la mediazione tra assolutezza e mondo", pervenendo da "homo viator" - attraverso le

"diramazioni, svolte, viali e sentieri" del Suo "percorso psichiatrico" - alla visione di un mosaico psicopatologico generale di impianto filosofico e soprattutto antropologico, costruito con le tessere dell'osservazione e ricerca clinica, ma volto alla comprensione della "realtà umana-mente inesauroibile di un assoluto, che ha il carattere precipuo del significato", ossia della "vita dell'uomo come bisogno di significazione".

La sintesi concettuale della premessa è confermata dall'obbligatoria, quanto stimolante, elencazione degli argomenti indicati nel sommario (due dei quali in collaborazione con Adolfo Petiziol ed Antonio Castellani): "Contributo allo studio psicopatologico dell'esperienza schizofrenica di fine del mondo"; "La musica in psicoterapia: concezioni antiche e direttive moderne"; "Aspetti psicopatologico-clinici della "Wahnstimmung"; "Aspetti fenomenologici e clinici del coraggio"; "La perplessità. Note di psicopatologia fenomenologica"; "Riflessione - Meditazione - Contemplazione"; "L'accesso fenomenologico della coscienza in psichiatria. I. Tra l'empirico e il trascendentale. II. Le trasformazioni della coscienza. III. Patologia dell'auto-coscienza; "Fenomenologia dell'attesa". "Psichiatria"; "Antropologia e psichiatria clinica"; "Tra verità e finzione. Appunti per una fenomenologia della maschera"; "Il senso di colpa: note di psicopatologia antropologica"; "Lo spazio umano in psichiatria"; "La depressione: solitudine dell'essere o crisi dell'amore?"; "L'ambiguità esistenziale del suicidio"; "Pudore e sessualità: note di psicopatologia antropologica"; "La passione dell'esistenza, tra "mente" e "cervello"; "La sofferenza: note di psicopatologia antropologica"; "La personalizzazione dell'occhio"; "Osservazioni in margine ai problemi attuali dell'etica della ricerca"; "Aspetti psicopatologici delle demonopatie. Contributo clinico e considerazioni critiche"; "Il simbolo: istanza umana di base e rischio di esperienza psicotica"; "Su alcuni aspetti psicopatologici della sindrome dermatozoica di Ekblom"; "Dimensioni antropologiche della psicopatologia della corporeità"; "La diagnosi psichiatrica e il problema diagnostico e umano del criminale".

Ricchissimi i riferimenti bibliografici.

M. CIRONE



PALADIN F., PINKUS L.: *Epilessia: tra medicina, psicologia, religione e società*. Edizioni MULTIGRAF, L. 20.000, 1993.

Ecco un volume che presenta tutte le caratteristiche per essere definito stimolante, e non solo per il medico e lo psicologo, bensì anche per il grande pubblico.

Gli Aa., psichiatra il primo, psicologo il secondo, hanno voluto dare un taglio, per così dire, globale, al loro lavoro: globale dal punto di vista delle scienze umane. Sì, un lavoro umanistico nel più completo senso della parola.

Infatti, dopo aver trattato col giusto schematismo scientifico l'argomento epilessia da tutti i punti di vista tradizionali (etiopatogenetico, diagnostico, terapeutico), corredando la trattazione di tutti gli aggiornamenti oggi disponibili, gli Aa. impreziosiscono la loro fatica trattando gli aspetti psicologici, religiosi e sociali della malattia, vista non solo come è vissuta dal malato, ma anche dalla società. Quindi affrontano ovviamente una prospettiva storica del fenomeno.

Il punto di vista psicologico ci ragguaglia sugli effetti del "sapersi epilettico" sulla psiche dell'interessato ("ferita narcisistica" degli psicoanalisti, ecc.), che tuttavia gli Aa. tendono a ridimensionare e a correlare ad altre situazioni psicologiche di soggetti che "si fanno malati" di altre malattie croniche e ricorrenti, situazioni che gli Aa. esortano i medici curanti a tener bene presenti per evitare che degenerino in peggioramento della qualità di vita sia personale che relazionale. Si passa quindi all'impatto dell'epilessia con le religioni: quindi, appunto, ad una prospettiva storica.

Il Cristianesimo ereditò dall'Ebraismo la visione secondo cui la malattia era un simbolo del "male" spirituale, quindi come una punizione o quanto meno come un diretto influsso di forze diaboliche sul soggetto.

Questa concezione, variamente modificata e temperata da influssi culturali diversi (ellenistici, orientali, ecc.), dominò a lungo attraverso il Medio Evo e il Rinascimento: durante quest'ultimo comunque vi fu un tentativo della Chiesa di adeguarsi alle conoscenze scientifiche, d'altra parte ancora molto approssimative. C'è anche da considerare che l'epilessia era spesso ancora confusa con manifestazioni isteriche o di vere e proprie malattie mentali. Viene anche ricordato un aspetto positivo fra gli atteggiamenti della Società verso quella malattia: cioè il ritenerla malattia di persone geniali superdotate, persino alcuni Santi. Comunque col passare del tempo si affermò sempre più un atteggiamento

"assistenziale" dei religiosi verso tali malati, che soppiantò definitivamente quello "persecutorio" che lo aveva preceduto.

L'Ebraismo era dominato dalla visione che la malattia fosse punizione per i peccati. L'epilessia viene spesso accostata alla lebbra (diagnosi entrambe molto approssimative, bisogna ricordare). Il Talmud mette in relazione la comparsa dell'epilessia con alcuni peccati di natura sessuale. Tuttavia, sia per l'epilessia che per la lebbra, come si diceva, nella società ebraica non mancano atteggiamenti diversi dall'esecrazione del peccato, atteggiamenti tendenti a vedere nello sviluppo della malattia qualcosa di "sacro", qualcosa che renda necessario sì un isolamento, ma non tanto per proteggere la collettività da questi malati, quanto per proteggere loro, nella "sacralità" dei loro sintomi (esigenza di distinguere il sacro dal profano).

Del tutto diverso, e – bisogna riconoscere – alquanto più evoluto, appare l'atteggiamento dell'Islam nei riguardi della malattia. I mussulmani, infatti, vedevano nelle malattie uno squilibrio degli elementi fondamentali del corpo umano (che chiamavano sangue, flegma, bile gialla e bile nera). Nessuna malattia, quindi neppure l'epilessia, era attribuita a punizione per colpe commesse, anzi gli Aa. ricordano che Maometto personalmente proibì di ricorrere a pratiche magiche per guarire quei malati. Inoltre lo stesso profeta – dimostrando di credere solo alla natura organica della malattia – suggeriva di far aspirare il narciso in caso di attacco epilettico, ritenendo che il profumo di quel fiore avesse benefici effetti sull'encefalo.

L'opera è completata da un aggiornamento medico-legale nel quale viene trattato il problema dell'invalidità degli epilettici e della sua quantificazione a seconda delle caratteristiche cliniche della malattia stessa.

In conclusione ritengo che si tratti di un volume estremamente completo, anche se di dimensioni volutamente contenute nell'ambito d'un manuale.

C. DE SANTIS

TAYLOR R., BERGMAN G.: *Scienza e Tecnica Dentistica*. Edizioni Internazionali, Milano – 79 pagine, 1992.

L'implantologia dentale sta riscuotendo vivo interesse nel mondo della ricerca odontoiatrica in tutti i suoi aspetti. Dall'estetica alla funzionalità dell'elemento impiantato, alle tecniche chirurgiche sempre più innovative

fino allo studio dettagliato dell'integrazione vera e propria tra l'osso ed il metallo, cioè il titanio.

Tuttavia, la riabilitazione di pazienti con edentulismo parziale o totale con protesi su impianti osteointegrati può garantire risultati affidabili solo con un'attenta progettazione e con una perfetta tecnica ricostruttiva. Questa è certamente diversa da quella normalmente impiegata per la realizzazione delle normali protesi ad appoggio dentale ed è per questo che deve essere studiata e conosciuta in tutti i suoi aspetti da coloro che compongono il gruppo di lavoro che partecipa alla risoluzione del caso.

Sono questi i presupposti che hanno portato alla realizzazione della terza edizione di questo manuale, pubblicato per la prima volta nel 1986. Esso tratta la tecnica implantologica sviluppata dal gruppo svedese di Per I. Branemark, colui cioè, che ha standardizzato e sistematizzato i concetti base della osteointegrazione (i primi studi risalgono al 1952).

Il libro è frutto della lunga esperienza clinica dell'implantologo americano R. Taylor, docente presso la Northwestern University e di un odontotecnico, G. Bergman, direttore della linea prodotti Austenal, Nobelpharma, USA.

I due Autori, sempre attenti alla precisione, primo requisito della loro opera, hanno svolto un lavoro in cui si apprezza la meticolosa descrizione dei materiali necessari per le procedure protesiche come in quella della costruzione delle diverse protesi (totali, parziali, singole).

Tutto quanto serve alla costruzione di una protesi supportata da impianti viene presentato con estremo senso didattico, soprattutto grazie alle belle immagini fotografiche presentate, senza le quali anche la più dettagliata forma descrittiva rimarrebbe incompleta.

Dalla presa dell'impronta, al montaggio dei denti, alla prova in bocca, l'opera si presenta davvero esemplare per chiarezza e rigore scientifico. Certamente importanti ed interessanti sono i capitoli che trattano la progettazione e costruzione delle mascherine utilizzate durante la fase diagnostica, radiografica e chirurgica per il corretto posizionamento degli impianti e i paragrafi in cui vengono illustrati i procedimenti per sezionare e saldare le sovrastrutture fuse delle protesi fisse.

La veste tipografica, infine, rende il libro ancora più apprezzabile come strumento di consultazione immediata da tenere sempre a portata di mano in studio ed in laboratorio.

A. PILLONI

ECHINARD C., LATARJET J.: *Les Brûlures – Le Ustioni*. Raccolta di Compendi di Medicina. Ed. MASSON, 120 boulevard Saint-Germain – 75280 PARIS. 1993, 3<sup>a</sup> edizione riveduta ed accresciuta, 336 pagg., 126 figure, 18 tavole, 140 F.

Da studi epidemiologici risulta che le ustioni sono dovute, per il 60% dei casi, ad incidenti domestici e che agli stessi sono imputabili il 2% dei decessi per traumatismi.

Viene in tal modo evidenziata l'importanza di una loro prevenzione. Dopo l'esposizione dei dati generali, lo studio si centra su tre aspetti: la fisiopatologia, il trattamento della fase acuta, la riabilitazione e il trattamento dei postumi. Nella prima parte sono descritti il meccanismo di formazione delle lesioni, la risposta fisiologica all'aggressione termica, l'evoluzione della lesione e la cicatrizzazione. Vengono poi definiti i trattamenti locali e generali delle prime 48 ore, e della fase secondaria. Successivamente, secondo il tipo di cicatrice, viene proposto il trattamento dei postumi. Informazioni pratiche vi figurano in allegato: schede epidemiologiche, centri per grandi ustionati, centri di rieducazione, protocollo di valutazione del dolore, ortesi di postura, etc.

Questo compendio offre una panoramica specifica sulle ustioni: la loro valutazione, le ripercussioni sulle grandi funzioni, il trattamento dei disturbi che ne derivano, la valutazione e il trattamento del dolore, i trattamenti preventivi delle cicatrici e quelli chirurgici dei postumi, l'evoluzione del grande ustionato.

Il trattato si indirizza a studenti, a medici praticanti, ad anestesisti rianimatori e chirurghi dei servizi di pronto soccorso, a specialisti dei centri per ustionati, dei centri di rieducazione funzionale e dei servizi di chirurgia plastica. Si indirizza inoltre a coloro che si interessano degli aspetti fisiologici delle ustioni nonché agli ergoterapeuti, chinesiterapeuti ed agli psicologi che trattano questi problemi. Christian Echinard è conferenziere ("maître de conference") presso l'Università, Chirurgia Ospedaliera al Centro Regionale dei grandi ustionati di Marsiglia.

Jacques Latarjet è anestesista-rianimatore, Capo del Servizio di anestesia-rianimazione al Centro degli ustionati dell'Ospedale Saint-Luc, Lyon.

Segnalazione bibliografica da:

MÉDECINE ET ARMÉES, V. 21, N. 2/1993.



*Le Val de Grâce: Deux siècles de Médecine Militaire (1793-1993)*. Ed. Hervas, 240 pagine, F. 350 (Edizione classica).

L'opera, edita dall'Associazione degli amici della Scuola d'applicazione di Val de Grâce sotto la direzione di Maurice Bazot, con la prefazione di Jean Bernard, racconta la storia dell'abbazia, la sua costruzione, la sua evoluzione e trasformazione in ospedale, in scuola di medicina, chirurgia e farmacia del Servizio della Sanità Militare. È a partire da questo periodo che furono formati i migliori medici generici quali: Dominique Larrey, Louis Régis, François Broussais, Jean-Antoine Villemin, Hyacinthe Vincent, Alphonse Laveran; a quest'ultimo fu conferito il primo premio Nobel francese di medicina nel 1907.

Infine, la costruzione del nuovo ospedale, l'emanazione scientifica e culturale di Val de Grâce completano questo percorso unico nella storia della medicina militare.

*Chi desidera acquistare questo eccezionale volume può richiederlo a:*

ASSOCIATION DES AMIS DE L'ECOLE D'APPLICATION  
DU VAL DE GRÂCE 1, PLACE ALPHONSE  
LAVERAN 75230 PARIS CEDEX 05.

Il volume è anche disponibile in "Edition prestige" al prezzo di F. 700.

Segnalazione bibliografica da:

MÉDECINE ET ARMÉES, V. 21, N. 2/1993.

SCHNITZLER A.: *Sottotenente Gustl*. Ed. EST 1993, £. 4.000.

Credo di aver già detto in una precedente recensione che mi è particolarmente gradito ogni tanto presentare ai lettori del Giornale non solo dei volumi di contenuto scientifico originale ed interessante ma anche libri che esulano dal mondo scientifico ma che invece rimandino in qualche modo alla vita ed allo status militare, alla "nobilitas" dell'Ufficiale soprattutto.

Questa volta parlerò brevemente di quel piccolissimo gioiello letterario che è il racconto lungo dal titolo "Sottotenente Gustl", che lo scrittore austriaco Arthur Schnitzler pubblicò a Vienna nel Natale del 1990.

È un monologo interiore più che un racconto ed il tema su cui ruota è quello della Vita e dell'Onore.

– "Ora non resta che comportarsi degnamente nel momento supremo, essere un Uomo, essere un Ufficiale".

Questo è il pensiero guida del protagonista.

Pur scritto con stile sufficientemente realista in cui non manca una vena di sana ironia, il "Sottotenente Gustl" è soprattutto un interrogarsi poetico sui temi principali della vita.

Oggi, così come nella Vienna "fin de siècle", il crollo dei valori morali minaccia l'esistenza individuale e collettiva; ma se anche momentaneamente il bottegaio arricchito può sembrare vincente, la vittoria intangibile basata sul senso dell'Onore apparterrà a chi di questo Onore ha la legittima rappresentanza ed il religioso culto. E l'Ufficiale è colui che per legge e per status è il primo ad esserne investito.

A. MALTECCA

### MEDICINA LEGALE

BELARDINELLI L., CONSIGLIERE F., PASQUI G.: *Aids e servizio militare di leva: provvedimenti medico-legali*. Medicina Legale – Quaderni Camerti, 2, 1992.

Ancora una fatica del Gen. Consigliere, stavolta in collaborazione con studiosi di spicco dell'Istituto di Medicina Legale dell'Università degli Studi di Camerino.

Si tratta di una opportuna e completa messa a punto a proposito dei provvedimenti medico-legali adottati dalle Autorità Sanitarie militari nei confronti di iscritti di leva o militari in servizio risultati HIV positivi. La rassegna non si limita al nostro Paese, ma spazia nel campo di altri paesi della NATO.

In prospettiva storica, viene messa in evidenza qualche incertezza iniziale delle varie Autorità Sanitarie di fronte al preoccupante fenomeno, all'inizio demonizzato con l'esclusione assoluta dei positivi dal servizio, poi ridimensionato con l'adozione di provvedimenti di idoneità condizionata e con la ripetizione periodica dell'accertamento.

Oggi, concludono gli Aa., la nostra Sanità Militare ha assunto, conforme all'orientamento dell'Autorità politica e sanitaria nazionale, un impegno essenzialmente preventivo, promuovendo una efficace e capillare campagna di informazione sanitaria e sessuale tra gli appartenenti alle FFAA. Quanto ai provvedimenti, ci si orienta a salvaguardare al massimo, da una parte il diritto alla salute e dall'altra il dovere di prestare il servizio militare. Gli Aa. criticano in parte il frequente ricorso al provvedimento di assegnare coefficiente AV5, che significa idoneità teorica al servizio ma esonero dal prestarlo di fatto: provvedimento forse comodo per tutti ma giuridicamente ambiguo, al quale gli Aa. preferirebbero l'emanazione di un atto legislativo che disciplinasse adeguatamente la materia.

In sede di considerazioni conclusive gli Aa. riassumono gli atteggiamenti finora assunti da tutti, a cominciare dall'opinione pubblica, di fronte all'AIDS (paura, emarginazione; poi comprensione, discriminazione dei vari casi, ecc.), ai quali si sono via via ispirati i vari provvedimenti medico-legali.

Lo studio è molto interessante ed attuale ed è corredato di dati statistici tratti da un'indagine svolta dal 1985 al 1987 presso l'Ospedale Militare di Verona.

C. DE SANTIS

### ODONTOIATRIA

CHAPPLE I.L.C.: *Ipofosfatasia: aspetti dentali e modalità ereditarie*. Journal of Clinical Periodontology, 20: 615-622, 1993.

Il termine Ipofosfatasia venne usato per la prima volta da Rathbun nel 1948 quando descrisse il caso di un neonato deceduto per una rara forma di malattia di Ricketts, con perdita di peso e livelli molto bassi dell'isoenzima della fosfatasi alcalina L/B/K (Liver/Bone/Kidney). L'Ipofosfatasia è un tipico esempio di errore metabolico responsabile di un ampio spettro di varietà cliniche, che vanno dalla perdita prematura di elementi decidui della dentizione fino alla morte del neonato. Essa si presenta normalmente nei primissimi anni di vita e, a livello dentale, coinvolge primariamente l'apparato di sostegno dei denti: il parodonto. Il difetto ereditario è, appunto, di tipo enzimatico che porta ad una difettosa mineralizzazione non solo del dente ma anche del tessuto osseo.

Negli ultimi anni c'è stato un attivo proliferare di conoscenze in merito a tale malattia soprattutto con l'avvento di sempre più sofisticate tecniche microanalitiche e di sonde a DNA altamente specifiche. Questo lavoro fornisce un aggiornamento della letteratura corrente su tale argomento, focalizzando gli aspetti odontoiatrici e le modalità di trasmissione ereditaria di tale affezione. L'Autore conclude affermando che l'Ipofosfatasia può originare dalla presenza di due alleli alterati, che potrebbero, da soli o in combinazione tra loro, essere la causa della malattia. Uno di essi, espresso come autosomico dominante, è responsabile della fenotipo meno grave, mentre l'altro, autosomico recessivo, della forma clinica molto spesso causa di morte neonatale. Assai frequentemente, purtroppo, la prima



forma non viene diagnosticata ed è per questo che l'ausilio di tecniche di laboratorio specifiche per lo studio genetico del caso si rende assolutamente indispensabile.

A. PILLONI

## ONCOLOGIA

FIorentini G.M.: (Aiuto, Divisione Oncologia Medica, Ospedale S.M. delle Croci, Ravenna): *Piccole cellule da annientare*. Il Giornale del Medico, 42, 1993.

L'A. commenta una recente conferenza internazionale tenutasi a Ravenna sul tema "On small cell lung cancer" (cancro polmonare a piccole cellule) ed esordisce ricordandoci che sono quattro i sottotipi istologici principali del cancro del polmone: squamocellulare, adenocarcinoma, cancro a grandi cellule e infine cancro a piccole cellule, cioè il cosiddetto microcitoma. Viene ribadito che questa neoplasia è una delle principali cause di morte.

Il microcitoma, tema dell'articolo, rappresenta il 30% di tutte le neoplasie polmonari. Caratterizza questa forma una delezione del braccio corto del cromosoma 3 in corrispondenza della regione 3p 14-23. Nel microcitoma si attivano gli oncogeni c-myc ed l-yc: l'amplificazione del primo ha la maggior malignità, corrispondendo ad una maggiore aggressività del morbo e ad una ridotta sopravvivenza del paziente.

È interessante il rilievo che le cellule tumorali possiedono capacità secretiva autocrina: producono peptidi agenti come fattori di crescita; un fattore di rilascio della gastrina; il Grp e l'Igf-1, vicino all'insulina.

Il quadro clinico tipico della malattia polmonare decorre in forma grave accompagnandosi a febbre, calo ponderale e spesso a sindromi paraneoplastiche, dovute ad alterata secrezione di calcitonina, di adiuretina e di ACTH.

La stadiazione riconosce lo stato di malattia limitata, definita come tumore che interessa l'emitorace e i linfonodi regionali, ilo-mediastinici ed eventualmente sopraclavicolari. I casi diffusi oltre questi elementi definiscono la malattia estesa. Solo nel primo caso (malattia limitata) è possibile prevedere una sopravvivenza superiore ai 3 anni.

Il microcitoma è sensibile alla terapia radiante e alla chemioterapia, ma va controllata l'elevata tendenza a metastatizzare nel cervello, nel fegato, nelle ossa.

La positività delle risposte alla radio – e chemioterapia va dal 50 all'80% dei casi. Si studiano oggi associazioni tra le due terapie super-frazionate oppure chemioterapia in dosi sopramassimali con protezione dall'azione mielotossica attraverso reinfusione di midollo autologo e di cellule staminali periferiche subito dopo la terapia stessa.

Dopo chemioterapia, l'area colpita può ancora essere attaccata chirurgicamente.

Infine esistono centri ad alta tecnologia dove si tenta di infettare le cellule tumorali con un virus capace di attivare la risposta immunitaria del paziente (richiamo di cellule immunocompetenti, produzione di citochine, interferon e interleukina-2).

C. DE SANTIS

## PNEUMOLOGIA

Mantellini P.V., Direttore Ist. "Villa Marelli" (ex Consorzio Anti TBC) – Milano: *Per la sfida TBC più ombre che luci*. Il Giornale del Medico, 39, 1993.

L'A. prende spunto dal Congresso annuale dell'AIPO (Associazione italiana pneumologi ospedalieri) tenutosi recentemente a Cagliari, per tracciare in breve un quadro un po' preoccupante sulla attuale situazione del problema TBC in Italia.

Che questa malattia sia in aumento anche in Italia, dice l'A., non è una novità. Meno noto è però quanto oggi i servizi antitubercolari siano frammentari e skoordinati, facendo temere anche una carenza di dati attendibili e confrontabili e, in definitiva, una scarsa capacità di contrastare efficacemente la nuova offensiva del morbo. (E pensare che, non più indietro di 60-70 anni fa, eravamo stati all'avanguardia nella lotta antitubercolare, con una rete di Consorzi e di Dispensari altamente efficienti!).

L'A. prosegue osservando che oggi il contagio si concentra su gruppi a rischio come i tossicodipendenti, gli affetti da AIDS, gli immigrati dai paesi sottosviluppati, i detenuti e infine il personale di assistenza ospedaliera. Dunque l'A. denuncia ostacoli e carenze organizzative da rimuovere senza indugio, ma torna sulle conclusioni del Congresso di Cagliari ove si è fatto il punto anche su una condotta terapeutica ottimale da intraprendere regolarmente: trattamenti bifasici, con

una fase intensiva a base di tre o quattro molecole (ad es. rifampicina, isoniazide e pirazinamide) seguita da una di mantenimento della durata di 4-6 mesi con rifampicina e isoniazide. Viene poi lamentata la mancata registrazione in Italia di un derivato della rifampicina (molecola peraltro italiana) cioè la rifapentina, le cui caratteristiche farmacocinetiche la raccomandano come efficace trattamento monosettimanale. Ancora viene caldeggiata la chemioprolifassi isoniazidica negli appartenenti ai gruppi a rischio che abbiano contratto l'infezione senza aver sviluppato la malattia, mentre è criticata la vaccinazione BCG negli adulti perché praticamente inutile.

C. DE SANTIS

## PNEUMOLOGIA

MANDLER F. (Fondazione Monzino, Milano), PEONA V. (Istituto Tisiologia e Malattie Apparato Respiratorio, Università di Pavia): *La capsula dei micobatteri in funzione a virulenza, patogenicità e resistenza*. La Rivista del Medico Pratico, 395, 1992, Broncopneumologia, 60.

Il dramma dell'avvento dell'AIDS ha avuto come ricaduta positiva lo stimolo ad una immensa serie di studi su patologie ad essa più o meno correlate, emergenti e non.

Stavolta con gli AA. ci occuperemo di una micobatteriosi emergente, quella da "Mycobacterium Avis complex (MAC)" la cui incidenza è vistosamente aumentata dagli anni '80. Il 50% dei pazienti affetti da AIDS si ammala di questa malattia, sia negli USA che in Europa, Italia compresa. Tuttavia, ammoniscono gli AA., non solo gli immunocompromessi sono interessati dall'incremento della patologia da MAC; solo che, mentre nei primi il micobatterio scatena forme disseminate, negli altri dà solo quadri patologici polmonari localizzati.

Il MAC è un germe ambientale, la cui sorgente d'infezione si suppone nelle acque dei vari sistemi idrici (fiumi, laghi, depositi domestici) e nei terreni (fra erbe, muschi, licheni, ecc.). La capsula di questi micobatteri è formata da lipidi complessi (glicopeptolipidi, arabinogalattam, lipoarabinomann), disposti fra di loro in una particolare architettura, in cui la microscopia elettronica ha consentito di individuare l'alternarsi di

strati lipidici a strati trasparenti dovuti ad acidi micolici.

Il fatto che una persona esposta si infetti molto più probabilmente con il "Mycobacterium Tuberculosis" che non con il "M. Leprae" o con il MAC è certamente legato ad elementi di patogenicità diversi fra specie e specie.

Gli AA., pur ricordando che la patogenicità dei vari germi è multifattoriale, si soffermano sulle caratteristiche della capsula batterica. La particolare struttura e composizione della capsula viene chiamata in causa non solo nel determinismo della diversa produzione di interleukina 1 (alfa e beta) e di interferone alfa da parte delle cellule immunocompetenti dell'ospite, ma anche nell'interpretazione dell'inquietante fenomeno della farmacoresistenza dei MAC. Infatti solo i farmaci in grado di aver ragione dell'integrità della capsula possono agire all'interno della cellula batterica; non solo, ma possono agire da veicolo per altri farmaci, consentendo loro di svolgere l'azione batteriostatica o battericida che ci si attende.

Studi "in vitro" hanno consentito di verificare che l'"etambutolo" è in grado di alterare la struttura capsulare, pertanto può agire sia di per sé sia come veicolo per altri chemioterapici.

Gli AA. consigliano pertanto di arricchire sempre con etambutolo l'arsenale terapeutico posto in essere in occasione di una malattia da MAC, anche se ritengono necessari ulteriori approfondimenti.

C. DE SANTIS

## PSICOLOGIA

Anna Oliverio FERRARIS: *Un Pediatra poco Psicologo*. Rivista di Psicologia Contemporanea n. 121-1994.

L'Autrice, docente di Psicologia dell'età Evolutiva presso la facoltà di Psicologia dell'Università "La Sapienza" di Roma, in questo articolo descrive l'insuccesso operativo di un pediatra, consultato da una madre angosciata ed ansiosa per problemi comportamentali del bambino.

Il bambino di circa tre anni, infatti, da qualche tempo non vuole più dormire nel suo letto e urla finché la madre esausta non si decide a prenderlo in braccio e portarlo con sé nel letto matrimoniale. Il medico, dopo aver ascoltato ciò che la cliente gli ha raccontato, dà a lei dei consigli utili e pratici, senza però prendere in considerazione il suo stato di angoscia, la sua sofferenza e il suo disagio umano.



La donna riferisce anche che il marito, costretto ad alzarsi presto per motivi di lavoro, non può occuparsi del figlio.

La signora dice anche di essere arrivata al limite della sopportazione, di essere "molto nervosa" per la carenza di sonno e di aver paura di perdere il controllo dei suoi comportamenti.

Dal colloquio con il medico è emerso anche che ultimamente, essendo esasperata, ha picchiato il figlio, cosa che in altri momenti non avrebbe mai fatto sia per ragioni affettive che etiche. Il Pediatra interpreta giustamente il comportamento della madre, quando le dice che, prendendo in braccio il bambino e portandolo nel letto matrimoniale tutte le volte che il bambino le dà il messaggio, ella ricompensa e rinforza il comportamento del figlio. Infatti ella coccolandolo e giocando insieme a lui ogni volta che piange, prendendolo nel suo letto e lasciandolo dormire a lungo di pomeriggio e di mattina, dà al bambino una ricompensa che rinforza i suoi comportamenti. Il medico rassicura la madre che il problema può essere risolto facilmente in questo modo: modificare il ritmo sonno-veglia del bambino ed introdurre qualche variazione nella dieta del piccolo. A questo punto il pediatra ha la netta sensazione che la donna che gli sta di fronte, in principio desiderosa di indicazioni, inventa una scusa dopo l'altra per rendere i suoi suggerimenti di fatto impraticabili. Alla fine della visita il medico si rende conto che il colloquio non ha sortito alcun effetto, anche se i suoi consigli sono corretti. L'errore dello specialista consiste nel non aver rispettato i tempi e le priorità. Il medico quindi prima di preoccuparsi dell'insonnia del bambino e prima di fornire consigli pratici, avrebbe dovuto focalizzare la sua attenzione sullo stato psichico della madre, che non è in grado di mettere in pratica un programma, ossia una sequenza di azioni in vista di un obiettivo. Ella è sopraffatta dalle emozioni, quindi il suo pensiero segue strategie di tipo magico e poco efficaci: "mi rivolgo al medico perché lui mi risolva il mio problema".

Il pediatra avrebbe dovuto svolgere inizialmente il ruolo dello psicologo, avrebbe, dovuto, cioè, dedicare più tempo ad ascoltare la madre "rispondendo" alle sue intense emozioni e cercare di stabilire un rapporto e conquistare la sua fiducia. Il medico, appurata la sofferenza psichica della madre, avrebbe dovuto dare alla donna la sicurezza di essere capita e di rassicurarla sul fatto che i suoi impulsi non erano poi così pericolosi come ella temeva. Avrebbe inoltre dovuto portarla alla consapevolezza che in quel periodo era stressata e stanca e che

era necessario trovare chi fosse in grado di aiutarla per qualche tempo, consentendole così di dormire due o tre notti di seguito.

Coloro che sono deputati a fornire un sostegno ad una persona in crisi devono capire quando è opportuno dare indicazioni pratiche e quando invece non lo è. Si deve sempre tenere presente che l'appoggio psicologico è primordiale, in quanto aiuta la persona umana sofferente a chiarire, fronteggiare e controllare le sue emozioni che la sormontano. La persona umana che ha raggiunto sufficiente tranquillità molto probabilmente riesce a trovare da sola la soluzione ottimale al suo caso.

C. GOGLIA

## REUMATOLOGIA

PASERO G.: (Direttore, Cattedra di Reumatologia, Università di Pisa). *Reumatologia tra scienza e assistenza*. Il Giornale del Medico, 60, 1992.

Presidente della SIR (Società Italiana di Reumatologia), l'A. prende spunto dal 29° Congresso nazionale di Reumatologia 5 all'8 Novembre '92 a Montecatini Terme, per compiere una riflessione sui progressi delle conoscenze tecnico-scientifiche e su quello che chiama "lo stato di salute" della disciplina Reumatologia. Cita i temi del Congresso come particolarmente stimolanti (osteoporosi, lupus eritematoso) e come occasione per illustrare recenti acquisizioni quali la crioglobulinemia mista o approfondimenti come quelli sui rapporti fra sistema HLA e malattie reumatiche o addirittura per lanciare un ponte verso l'avvenire con il panorama delle possibili applicazioni su vasta scala della bioingegneria.

Nel focalizzare l'attuale situazione della Reumatologia in Italia, l'A., Presidente uscente della SIR, si dichiara con elegante modestia corresponsabile di quello che è stato fatto e di quello che non è stato fatto nel triennio della sua presidenza.

Egli riconosce esistere una crescente domanda di reumatologia a livello di utenza (pazienti, opinione pubblica) ma anche di operatori (stampa medica, componente più giovane della classe medica) ed ammette che non sempre questa domanda è stata adeguatamente recepita.

In conclusione, l'A. afferma che si tratta di una problematica "che dovrà essere dibattuta nelle sedi più idonee", adombrando la necessità dell'estensione della responsabilità dalla sede tecnico-scientifica alla sede politico-sociale.

"Concedere più spazio alla Reumatologia – dice l'A. – è una via per razionalizzare e, alla lunga, rendere più economica l'assistenza a una popolazione molto vasta di malati".

C. DE SANTIS

## VIROLOGIA

ABDULJABBAR ALI AHMED.: *Tre casi di paralisi facciale a seguito di vaccinazione con vaccino antipoliomielitico orale.* Revue Internationale des Services de Santé des Forces Armées, LXVI, 7-8-9/1993.

Vengono riferiti tre casi di paralisi facciale verificatesi improvvisamente in tre soggetti giovani, due maschi di 21 e 23 anni e una donna di 19. I soggetti, appartenenti alla famiglia militare, riferivano vago malessere generale, lieve alterazione febbrile, rinite e faringodinia nei giorni immediatamente precedenti. La paralisi si era manifestata al risveglio, a sinistra, con difficoltà alla chiusura della bocca e della rima palpebrale sinistra, parestesie cutanee e fascicolazioni muscolari, eccessiva lacrimazione in un caso, difficoltà alla contrazione dei muscoli frontali ed impaccio nel bere, fischiare, asimmetria della rima boccale nell'atto di mostrare i denti, etc.

L'esame obiettivo era completamente negativo, tranne l'evidenza di una paralisi del VII nervo cranico di sinistra. Le numerose ricerche di laboratorio eseguite nei tre pazienti avevano dato risultati completamente negativi; in uno dei tre pazienti era stata eseguita persino una TAC dell'encefalo. L'unico dato positivo era una reazione di fissazione del complemento positiva per i virus della Poliomielite 1, 2 e 3. In particolare il titolo per il virus 2 era quattro volte più alto di quello per gli altri due virus. La presenza di una infezione poliomielitica veniva confermata dal dato anamnestico comune ai tre pazienti di una vaccinazione antipolio praticata nei figli circa 30-40 giorni prima dell'insorgenza della paralisi facciale. Il trattamento fu estremamente semplice con copertura antibiotica mediante Doxydar e trattamento sintomatico con analgesici ed applicazioni caldo-umide. L'Autore non riferisce l'esito dei tre casi che si presume però favorevole. Il virus poliomielitico, come noto, è un entero-virus, come le Coxsackie, gli Ecovirus ed il Virus dell'Epatite A: la loro principale via di trasmissione è quella oro-fecale. I virus della poliomielite si moltiplicano nel tessuto faringeo e nel tratto intestinale. La forma abortiva di poliomielite verificatasi nei tre casi citati con l'interessamento di un solo nervo cranico è un'infezione associata al vaccino mediante contagio da parte dei soggetti recettivi. Nessuno dei tre pazienti infatti era in condizioni di riferire se era stato vaccinato contro la poliomielite durante l'infanzia. Il vaccino antipolio trivalente orale (tipo Sabin) viene sistematicamente usato nell'Arabia Saudita per la profilassi della poliomielite ma il suo principale inconveniente è quello della mancata produzione di anticorpi in un'alta percentuale di vaccinati in alcuni Paesi a clima caldo.

D.M. MONACO



## SOMMARI DI RIVISTE MEDICO-MILITARI

a cura di D.M. Monaco

### INTERNAZIONALE

REVUE INTERNATIONALE DES SERVICE DE SANTE DES FORCES ARMEES (A. LXVI, N. 10/11/12/1993): *Lorduy Oses L. (Spagna)*: Nuovi aspetti della preparazione e le proprietà del povidone iodato; *M' Zab M. (Tunisia)*: Le unità mehariste dell'Esercito tunisino: tecniche di allevamento e condotta sanitaria; *Yacoub S.M. (Iraq)*: L'infarto miocardico acuto nel personale dell'Esercito Iracheno. Studio comparativo della prognosi, per il periodo di un anno, del tipo iniziale con e senza onda Q; *Vignat J.P. (Francia)*: L'Ospedale di istruzione delle Forze Armate "Bégin" ed il bicentenario della nascita di Louis Jacques Bégin; *Obara A., Plachta H. e coll. (Polonia)*: Ferite da armi da fuoco provocate da proiettili a bassa o moderata velocità; *Islas Marroquin J. (Messico)*: Le attività sociali dell'Esercito Messicano; *Abdul Jabbar Ali Ahmed (Arabia Saudita)*: Resoconto annuale 1992 del dipartimento del laboratorio dell'Ospedale Militare della Base aerea "Re Abdul Aziz" di Dhanhean; *Moutin P., Schweitzer M. (Francia)*: A proposito degli esecutori: criminali di guerra e criminali contro l'umanità.

OPLITAI (A. V, N. 5/1992): *Trenta G.*: Aspetti sanitari delle emergenze nucleari; *Introna F. ir., Stasi A.M. e coll.*: Importanza della identificazione personale delle vittime di un disastro di massa; *Cummings R.O.*: Il concetto della "catena per la sopravvivenza": come si può salvare delle vite; *Paolini F.*: La cooperazione in materia di protezione civile e gli aiuti d'urgenza nella comunità europea; *Murray V.*: Risposta sanitaria in caso di danno accidentale da agenti chimici e ruolo e responsabilità del centro antiveleni nazionale; *Benton S.*: Piani per le emergenze in Irlanda; *Geva H., Bregman D. e coll.*: Metodi economici avanzati per addestrare il personale con responsabilità decisionali a reagire in caso di disastro; *Peduzzi R.*: Rischi di epidemie e possibilità di prevenzione in caso di catastrofe; *Pradella G., Della Torre P., Del Curio S.*: Aspetti sanitari delle catastrofi: esperienza della regione Lombardia; *Morra A., Festa M. e coll.*: Piano di emergenza sanitaria per l'aeroporto Torino-Caselle. Una

proposta; *Badiali S.*: I piani sanitari per la catastrofe della regione Emilia-Romagna; *Aglietti L.*: La pistola emostatica; *A.M.*: Gli ospedali mobili nella dinamica della medicina di emergenza; *Arrabito B.*: Visita conoscitiva presso gli stabilimenti farmaceutici Smith Kline Beecham di Bruxelles; *Pasquariello R., Spiti R., Comodo N.*: La formazione del medico e la logistica sanitaria; *A.M.*: L'antivirale specifico e di grande utilità clinica.

OPLITAI (A. V, N. 6/1992): *Melorio E., Volpini A.*: Il triage nelle grandi emergenze sanitarie da disastri tecnologici: da sostanze chimiche, da radiazioni, da fuoco; *Aglietti L., Caporale A.*: Disastri e traumatizzati sanguinanti: la forte aspirazione come mezzo di emostasi d'urgenza; *Savoia A., Verrienti P.M., De Donno G.*: Studio epidemiologico retrospettivo di duemila pazienti ustionati; *Vinci F., Bianco P. e coll.*: Ruolo del servizio di medicina del lavoro aziendale e territoriale nelle urgenze tossicologiche e negli incidenti chimici rilevanti; *Lanzafame P.*: Infezioni postoperatorie: proposte di chemioantibiotico profilassi; *Sinigaglia G.M., Bordone G. e coll.*: Piano operativo di un grande ospedale cittadino per fare fronte alle emergenze sanitarie urbane: logistica e gestione; *Pinto G., Turkiewicz A.M. e coll.*: Complicanze settiche di cateterizzazione venosa centrale; *Aglietti L., Caporale A. e coll.*: L'impiego di sistemi pneumatici nello sviluppo tecnologico in campo sanitario; *Officine Galileo*: Gli apparati per la visione termica; *Polizzi F.*: Il 118 è ormai una realtà nella emergenza sanitaria; *Gemelli V., Caneva N. e coll.*: Conferenza mondiale sull'emergenza sanitaria dei disastri tecnologici. X Corso di perfezionamento in protezione civile; *Provenzano P., Turkiewicz A.M. e coll.*: Assistenza respiratoria nelle infezioni HIV: caso clinico; *Bonicelli S., Pasquariello R., Citti P.*: Azione di sviluppo per la protezione civile: rischi, organizzazione e soccorso sanitario.

### FRANCIA

MEDECINE ET ARMEES (V. 21, N. 1/1993): *Wenger F.O.*: Comunicazione ed informazione. Dai

principii ai comportamenti; *Trebucq A.*: La posta in gioco della stampa medica; *Eole Ch. J.*: Analisi della stampa medica; *Carp G.*: La comunicazione terapeutica nell'ospedale: aspettative e missioni del farmacista ospedaliero; *Gentilhomme E., Pasturel A. e coll.*: Ricostituzione in laboratorio di una pelle umana. Interesse nella ricerca fondamentale; *Crenn P., Molinié C. e coll.*: Anticorpi anti-virus dell'epatite C evidenziati al momento della donazione di sangue, in ambiente militare: significato, implicazioni; *Chagnon A.*: La sindrome infiammatoria biologica in pratica medica; *Schill H., Gros Ph. e coll.*: La stereotassia cerebrale: sei anni di esperienza a Val-de Grâce. A proposito di 311 biopsie eseguite in 303 pazienti; *Job A., Arvers P. e coll.*: L'analisi degli audiogrammi: metodologia per la valutazione delle perdite uditive; *Bourlaud G., Houlgatte A. e coll.*: I tumori del testicolo. Esperienza dell'Ospedale Val-de-Grâce (resoconto di 200 casi); *Gros Ph., Morcillo J.L. e coll.*: Epidemiologia ed anatomia patologica dei carcinomi primitivi del seno; *Carlioz R., Graux P. e coll.*: Indagine sulla sincope nell'adulto giovane. Interesse del test di inclinazione; *Martin J., N'Zenze J.R. e coll.*: La sindrome cronica di affaticamento: mito o realtà? *Lafont B., Plouznikoff M.*: Deontologia ed etica in situazione eccezionale; *Chaumery Ch. J.*: La polluzione marina da idrocarburi. Aspetti giuridici ed analitici; *Kaiser E.*: Il sostegno sanitario dell'operazione Baumier nello Zaire.

**MEDECINE ET ARMEES (V. 21, N. 2/1993):** *Pélissier E., Algayres J.P. e coll.*: La rectite infettiva dell'omosessuale. Aspetti epidemiologici, diagnostici e terapeutici; *Mossedacq R., El Alaoui F. e coll.*: Un infarto talamico paramediano rivelatore di una malattia di Beçhet; *Briche Th., Garcia D. e coll.*: Le fratture del naso. Aspetti terapeutici, gestione in ambiente militare; *Goullin B., Masseron T. e coll.*: Efficacia della vaccinazione simultanea contro l'influenza e la febbre gialla; *Lehot J.J., Estanove S. e coll.*: Rischio cardiaco e chirurgia; *Cordoliani Y.S., Jeanbourquin D. e coll.*: Obbiettività e subbiettività dell'informazione sul nucleare. A proposito dell'incidente di Chernobyl; *Traore L., Huguet P. e coll.*: Le amebe libere e le amebiasi oculari. Stato attuale e prospettive per la zona del Sahel; *Gaillard J.F., Foehrenbach H. e coll.*: La tomografia a emissione di positroni in cardiologia? Interesse clinico; *Carli P., Chagnon A. e coll.*: Ipofissazione scintigrafica nella fase acuta di una coxite settica; *Rouvin B., Meudec J.M.*: Il deficit del fattore di

Hageman. Controindicazioni ed idoneità; *Houdelette P., Guyon P.*: Surrenalectomia destra mediante celioscopia. A proposito di una exeresi per adenoma di Conn; *Jouanin J.C., Perreaut E., Huet F.*: Idoneità fisica delle giovani reclute. Addestramento dei soggetti classificati di III° gruppo; *Turier H.*: E le parole per dirlo...: a proposito di ossa e di uomini; *Forissier R.*: Libri proposti per una nuova lettura della storia operativa del Servizio di Sanità nel 1914-18 e 1939-45 (3ª parte).

## GRECIA

**HELLENIC ARMED FORCES MEDICAL REVIEW (V. 24-25, SUPPLEMENTO 1990-1991):** *Kontou-Fili K., Galatas I.D.*: Algoritmi clinici: urticaria ed angioedema; *Karalis G., Thomas J.M.*: Diagnosi e trattamento del sarcoma dei tessuti molli; *Kyriazis D.A.*: Aspetti della personalità negli incidenti aerei; *Manouras A.J., Katergiannakis V.A. e coll.*: Tumori maligni primitivi dell'intestino tenue; *Galatas I.D.*: I microorganismi della polvere di casa ad Atene; *Papalambros E., Panayiotopoulos Y. e coll.*: I papillomi della cistifellea. Un enigma non risolto circa il loro significato; *Krespis E.N., Sakorafas G.H. e coll.*: I lipomi gastrointestinali; *Peperetos P.J., Karkanias G.G. e coll.*: Una cisti idatidea primaria del pancreas; *Maniatis A.N., Palermos J. e coll.*: Una batteriemia acquisita in comunità causata da *Achromobacter xyloxidans* in una ospite immunocompromessa; *Manouras A.J., Karkanias G.G. e coll.*: Diverticoli solitari del digiuno – Resoconto di 2 casi; *Krespis E.N., Sakorafas G.H. e coll.*: Occlusione intestinale e lipoma del diverticolo di Meckel. Resoconto di un caso; *Karkanias G.G., Glinatsis M. e coll.*: Incarcerazione dell'intestino tenue nel punto di drenaggio di un'ernia; *Kouskoukis C.E., Lymberopoulos S.C.*: L'adenoma pleomorfo gigante; *Polychronidis J., Paraskevopoulos A. e coll.*: Barotrauma polmonare dopo immersione di sommozzatore; *Kouskoukis C.E., Lymberopoulos S.C.*: Un melanoma plantare maligno; *Niotis M.T., Zikas D.G. e coll.*: Un adenocarcinoma dell'appendice; *Panousopoulos D., Karkanias G.G. e coll.*: Una cisti idatidea gigante della milza; *Katergiannakis V.A., Karkanias G.G. e coll.*: Un istiocitoma fibroso maligno dei tessuti molli con formazione di osso; *Manouras A.J., Karkanias G.G. e coll.*: Un corpo estraneo addominale in una paziente malata di lebbra.



## JUGOSLAVIA

VOJNOSANITETSKI PREGLED (V. 50, N. 3/1993): *Cernak I., Savic J. e coll.*: Meccanismi degli effetti benefici dell'indometacina e della nimodipina nel trattamento dello shock traumatico nei ratti; *Boljevic S., Daniljak I.G., Kogan A.H.*: Studio comparativo della produzione di forme attive di ossigeno da parte dei leucociti ematici e dei macrofagi alveolari in pazienti affetti da asma bronchiale; *Jevtic M., Petrovic M., Stankovic N.*: Profilassi antibiotica nella chirurgia coloretale elettiva; *Nikolic D., Draskovic V., Popovic Z.*: La diagnostica artroscopica del ginocchio ed il suo effetto sulla chirurgia del menisco; *Krstic Lj., Drincic R. e coll.*: Il trattamento chirurgico dello strabismo paralitico convergente mediante il metodo di Jensen modificato; *Marinkovic V., Lazarov A. e coll.*: Modificazioni dei livelli di ormone tiroideo in pazienti affetti da epatite virale acuta; *Mijailovic B., Jankovic D. e coll.*: La vitamina E nel trattamento della porfiria dermica tardiva; *Glisovic L., Vranesovic G.*: Determinazione comparativa dell'alcool nel sangue mediante gas-cromatografia, metodi chimici di Aull e McCord ed alcotest etilometri; *Trpinac D., Veg M.*: Le pseudopiastrine nelle leucemie acute; *Preradovic M.*: Le sindromi depressive; *Litvinjenko S., Pocek B.*: L'AIDS nel mondo oggi e la possibilità di prevenzione del diffondersi dell'infezione da HIV; *Jokovic B., Srdic N. e coll.*: Il ferro e il glucosio serici e la colonizzazione della specie *Candida* nella cavità orale dei soldati; *Celikic S.*: Importanza del test da carico di dipiridamolo nella diagnosi della malattia ischemica del cuore; *Bojic I., Mijuskovic P. e coll.*: La sindrome di affaticamento cronico associata a riattivazione del virus di Epstein-Barr; *Milovic I., Lesic A., Oluic D.*: Una manifestazione rara del teratoma mediastinico benigno; *Pavlovic B.*: Attività del Servizio Sanitario della Divisione Serba di volontari nella zona di Dobrudza.

## MESSICO

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (V. 46, N. 4/1992): *Diaz Armenta R., Alcantara Peraza R.A. e coll.*: Nuove prospettive nel trattamento del piede diabetico; *Castaneda Gaxiola R., Garcia Cruz R. e coll.*: Le lesioni dei grandi vasi dell'addome. Valutazione delle qualità del trattamento mediante il metodo "TRISS" (Analisi revisionata della gravità delle lesioni traumatiche); *Candia de la Rosa R.F., Ruiz Razo F., Cogordan Colo J.*: Rottura e

migrazione di un catetere nell'arteria ombelicale in un neonato; *Renteria Ibarra M., Frias Marquez S.G. e coll.*: La sindrome di Fryns. Sindrome caratterizzata da deformità congenite multiple. Informazione sul primo caso nella letteratura messicana; *Blanco Cancino R.*: Note sulla traumatologia toracica, III parte; *Villarreal Guzman R.A.*: Fattori che deprimono il sistema immunitario del personale che lavora in sala operatoria; *Villarreal Guzman R.A.*: Il paziente rachi-medullare e l'anestesia; *Manzano-Trovamala Figueroa J.R., Marquez Garcia M.A. e coll.*: La chirurgia per laparoscopia della cistifellea e delle vie biliari sostituirà la chirurgia aperta?

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (V. 46, N. 5/1992): *Ruiz Moreno J.A., Garcia Rojas J.M., Alvarado LG.J.*: L'aborto settico. Un problema attuale; *Lopez Magallon A.J., Martinez Natera O.*: La terapia pediatrica: lusso e necessità. Tredici anni di esperienza nell'Ospedale Militare Centrale; *Segura Feria H. de J., Alvarez Ahumada C.A. e coll.*: Ruolo della tromboectomia venosa nella flegmasia cerulea dolens. Resoconto di un caso; *Olivares Morales A.S., Ibanez Salvador J.C. e coll.*: Una disgenesia gonadica pura 46XX; *Blanco Cancino R.*: Note sulla traumatologia toracica - IV; *Garcia Lopez S., Maceda Mejia S.A., Gonzalez Marmolejo R.*: Il controllo esterno della qualità nel laboratorio di chimica clinica; *Alvarez Ahumada C.A., Segura Feria H. de J. e coll.*: L'incisione toracica "a pagina di libro"; un accesso chirurgico per le lesioni dell'arteria succlavia; *Aguilar Ramirez V.M., Palacios Ochoa J., Vargas Vega J.L.*: La leiomiomatosi dell'ovaio. Resoconto di un caso; *de Aldecoa Valdes F.J.R.*: Una sindrome con mialgia ed eosinofilia provocata dal triptofano; *de la Fuente Escobar J.A.*: L'occlusione intestinale nel neonato.

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (V. 46, N. 6/1992): *Amezcuza Gastélum J.L.*: Il laboratorio multidisciplinare di ricerche della Scuola militare per ufficiali e sottufficiali della Sanità; *Soto Granados M.*: Chiusura della parete addominale mediante sutura continua con poliglactina 910. Analisi di 173 casi; *Villarreal Guzman R.A., Moreno Rodriguez A.*: Considerazioni anestetiche sul paziente al quale sono stati praticati multipli procedimenti chirurgici di breve durata; *Diaz Armenta R., Alcantara Peraza R.A. e coll.*: L'angioplastica transluminale percutanea nelle stenosi arteriose degli arti inferiori; *Perez Orta R., Quiroz Aleman E.A.*: Il trattamento della melanosì del tessuto gengivale mediante la tecnica della mucoabrasione; *Villarreal Guzman*

R.A., *Duarte Rodriguez E.I.*: L'anestesia nel paziente ad alto rischio nella chirurgia oftalmica elettiva – Comunicazione di un caso; *Villarreal Guzman R.A., Rosas Avendano J.A., Corona Quiroz J.*: La buprenorfina e il tramadol per via peridurale nell'analgesia post-operatoria; *Alcantara Peraza A., Rodriguez G.J. de J., Palacios Montesinos M.A.*: La ateromectomia percutanea transluminale mediante catetere a rotazione; *Villarreal Guzman R.A., Sanchez Estrada M., Cabeza McGregor A.*: L'angina di Ludwig come causa di intubazione tracheale difficile; *Gameros Dominguez F.J.*: L'insufficienza organica multipla nei bambini; *Frias Salcedo J.A.*: I modelli di sensibilità antimicrobica del vibrione del colera e la loro importanza nel trattamento; *Frias Salcedo J.A., Gasca Garcia R., Martinez Cortes S.*: Distribuzione anatomica e fattori di rischio in 303 casi di tubercolosi; *Hernandez Sanchez R.V.*: Il carcinoma microinvasivo del collo dell'utero. Definizione, diagnosi e trattamento; *Arizmendi-Dorantes J.G.*: Le basi della rianimazione cardiopolmonare neonatale e come realizzarla; *Villarreal Guzman R.A., Alvarado Monter M., Sandria Perez M.R.*: Controllo e vigilanza del paziente sottoposto ad anestesia peridurale o subdurale.

## OLANDA

NEDERLANDS MILITAIR GENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT (V. 46, N. 4/1993): *Smoorenburg G.F.*: La protezione dell'udito nei posti di lavoro; *de Boer W.A.*: L'*Helicobacter Pylori*; *Rikken S.A.J.J., Poelmann P.J.I.M., Benink R.J.*: La plastica della caviglia di Duquesnoy modificata; *Wertheim W.J., van der Krans A., Drysdale S.*: Vaccinazioni e dosaggi ematici nelle unità della Forza di Protezione delle Nazioni Unite; *Fusek J., Merka V.*: L'Accademia Medica Militare a Hradec Králové (Repubblica Ceca); *Woudstra S., Jaqx J.T.G.H.*: Necessità di un esame medico generale del personale recentemente arruolato.

NEDERLANDS MILITAIR GENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT (V. 46, N. 5/1993): *Steeneken H.J.M., Prevo R.*: Riduzione del rumore attivo; *Mackie D.P., Hoekstra H.J., Kuijper E.C.*: L'incidente dell'aereo schiantatosi contro un grande edificio ad Amsterdam nel 1992; *Tinsel L.B.G.M.*: L'odontoiatria forense; *van der Heyden W.M.A.A.*: Trasporto di civili malati e feriti dalla Jugoslavia; *van Vierbergen A.P., Bruijs-Schaapveld B.C.T.M.*: Il Centro Medico Sommozzatori della Reale Marina

Olandese; *Copotoiu S.M., Copotoiu C.*: La cooperazione sanitaria civile e militare in Romania: passato, presente e speranze; *Lionarons R.J.*: La destrocardia ed il situs inversus.

## REPUBBLICA FEDERALE TEDESCA

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 37, N. 5/1993): *Schwarz W., Gerngroß H.*: Risonanza Magnetica Nucleare preoperatoria nelle pseudoartrosi dello scafoide; *Krause H.R., Kreidler J.*: Lesioni d'arma da fuoco della mandibola; *Spießl H.*: Aspetti della medicina del sonno; *Meyer G.J., Berbalk H. e coll.*: Ricerche di previsione sul passaggio dalla normotensione all'ipertensione essenziale; *Müller M., Michel R., Sobe D.*: Infestazioni elmintiche intestinali in pratica medica.

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 37, N. 6/1993): *Haaker R.*: Metodi di visualizzazione nella diagnosi e terapia delle malattie dell'articolazione della spalla; *Brickenstein R.*: Natura, prevenzione e lotta contro il panico; *Büttner H., Wegers R.G., Balzer K.*: Acrogangrena post-operatoria come prima manifestazione di una tromboangiite obliterante (Winiwarter-Buerger); *Plewe J., Mausberg R. e coll.*: Situazione parodontale e necessità terapeutiche in un gruppo di militari dell'Esercito Federale dai 29 ai 45 anni; *Krause H.R.*: Il trattamento delle lesioni di bocca, mandibola e faccia nella prima guerra mondiale; *Nöldeke H.*: Morte di un medico sommergibilista.

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 37, N. 7/1993): *Bickel C., Henkel B. e coll.*: Il significato del cardioversore e del defibrillatore automatico impiantabile; *Schröder J.P., Kuhlmann W.D.*: Sulla vaccinazione antitetanica di giovani militari dell'Esercito Federale e sulla prevenzione di reazioni collaterali nelle vaccinazioni di richiamo; *Vom Dahl S.*: Ricerche sull'adiposità nei militari dell'Esercito Federale prestanti servizio di difesa territoriale; *Hartmann V., Rummel B.*: Valutazione ergonomica e di medicina del lavoro dell'indumento di salvataggio della Marina con protezione antifreddo; *Mauer U.M., Zeelen U.*: L'endocardite batterica: una diagnosi dimenticata?; *Kaufer B.*: Organizzazione del Servizio Sanitario nell'Esercito e nelle Forze Armate del Reich – breve estratto storico.



## RUSSIA

VOJENNO MEDITSINSKY ZHURNAL (N. 4/ 1993): *Nechaev E.A., Nazarenko G.I., Zhizhin V.N.*: La dottrina sanitaria militare e la formazione del concetto di medicina delle catastrofi; *Grachev M.I., Kamysbenko I.D. e coll.*: Organizzazione di emergenza dell'assistenza sanitaria nelle catastrofi radiologiche; *Gus'Kova A.K.*: Aspetti clinici ed organizzativi della eliminazione delle conseguenze della catastrofe di Chernobyl; *Ivashking V.T., Baranov A.E. e coll.*: Organizzazione dei soccorsi terapeutici nelle lesioni da irradiazione; *Vasilenko I. Ya.*: Problemi radiobiologici delle piccole dosi di radiazione; *Kozbemyakin L.A., Krayevoy S.A.*: Meccanismi molecolari delle lesioni da radiazione; *Novozhenov V.G., Lysenko A.E. e coll.*: Modificazioni della perossidazione dei lipidi e dei sistemi antiossidanti nei pazienti con malattia acuta da irradiazione; *Vladimirov V.G., Prokofiev P.B.*: La sindrome di aggravamento reciproco come aspetto importante delle lesioni da radiazione associate; *Gritsanov A.I., Farshatov M.N.*: Le lesioni da irradiazione associate: strategia del trattamento chirurgico; *Belkov S.A., Novozhenov V.G. e coll.*: La terapia disintossicante precoce nelle lesioni da radiazione; *Kolomojets N.M.*: Efficacia dell'entero-assorbimento nelle lesioni da radiazione concomitanti; *Komarevtsev V.N.*: Alcuni risultati delle indagini cliniche, di laboratorio e psicologiche in pazienti che abbiano vissuto a lungo in zone di contaminazione radioattiva; *Promin M.A., Davydov B.I. e coll.*: Previsioni sulla nomenclatura delle malattie etiologicamente collegate con l'influenza delle radiazioni ionizzanti; *Zholus B.I., Novozhilov G.N. e coll.*: Efficienza delle misure igienico-sanitarie durante l'eliminazione delle conseguenze del disastro di Chernobyl; *Borisenko I.A., Tyantov G.A., Perepiolkin V.S.*: Organizzazione delle misure anti-epidemiche durante l'eliminazione delle conseguenze del disastro di Chernobyl; *Meshkov N.A., Ryzhov N.I. e coll.*: Conseguenze remote dell'influenza dell'irradiazione sullo stato neurologico dell'uomo; *Shishkanov A.P.*: Il controllo sanitario preventivo sulla progettazione e la costruzione di impianti radiologici; *Ushakov I.B., Soldatov S.K.*: Analisi dello stato di salute dei piloti di elicottero impegnati nella eliminazione delle conseguenze del disastro di Chernobyl.

VOJENNO MEDITSINSKY ZHURNAL (N. 5/ 1993): *Nosov A.L., Korshever N.G.*: Alcuni aspetti dell'addestramento del medico militare; *El'Kin A.I., Vorontsov I.V. e coll.*: Applicazione dei computers personali nella

facoltà di medicina militare; *Shevelo F.S., Doroshevich V.I., Korolev A.C.*: Ottimizzazione delle classi in igiene militare; *Chentsov Yu.I.*: L'attività di una Cattedra Militare di un Istituto Medico nelle nuove condizioni sociali ed economiche; *Legueza V.I., Zhilyaev E.G. e coll.*: Influenza del dalargin sul decorso delle lesioni da radiazioni associate (ricerca sperimentale); *Matafonov V.A., Nikolayev N.M.*: Applicazione del laser all'helium-neon per il trattamento delle ferite da armi da fuoco; *Gromov V.V., Chebotariov V.V. e coll.*: Indicazione estesa per la laser-terapia nelle dermatosi ricorrenti croniche; *Smirnov V.S., Il'in A.P., Gaystruk V.F.*: Le malattie della pelle ed alcune questioni di valutazione medica militare nelle condizioni dell'estremo Nord; *Velichko M.A.*: Aspetti clinico-anatomici della sepsi dermatogena nel personale in servizio; *Panin A.M., Panin M.G.*: Influenza dell'ossigenazione iperbarica sugli indici dell'emostasi durante il trattamento delle deformazioni della mandibola; *Kozbemyakin L.A., Chorny A.V. e coll.*: Diagnosi di laboratorio delle alterazioni aterogene nel personale in servizio; *Furgal S.M., Degtyarev A.A., Korol'kov V.F.*: Rassegna sull'applicazione del vaccino influenzale inattivato nelle unità militari; *Dmitriev V.I., Morozov V.G., Bel'Guesov N.V.*: Rassegna sullo sviluppo della diagnosi di laboratorio dell'infezione HIV in medicina militare; *Ivanov K.S., Rybalko V.V. e coll.*: Analisi mediante immunofermenti a fase stabile nella diagnosi differenziale della tubercolosi polmonare e di altre malattie infettive dei polmoni; *Batrak N.I., Novitsky V.V., Salata A.E.*: Esperienze sulla diagnosi di laboratorio dell'helicobatteriosi del piloro; *Novikov V.S., Lustin S.I., Goranchuk V.V.*: L'ipossia ipobarica come metodo di correzione e di riabilitazione in medicina aeronautica; *Shpatenko Yu.A., Morgun V.V. e coll.*: Dinamica degli indici elettroencefalografici in piloti che rischiano una ipossia acuta; *Voitenko A.M., Ponomarenko K.V.*: Considerazioni sulla idoneità professionale di un pilota; *Nazarkin V.Ya., Potapov A.V.*: Patologia tipica durante la libera immersione subacquea dell'uomo.

VOJENNO MEDITSINSKY ZHURNAL (N. 6/ 1993): *Editoriale*: Possibilità e rassegna delle cure mediche specialistiche all'Ospedale Militare Principale "Burdenko"; *Nechaev E.A., Maystrenko N.A., Golofeyevsky V.Yu.*: Prognosi dei risultati a distanza della vagotomia ed esame medico generale dei pazienti affetti da ulcera duodenale; *Bryusov P.G., Buldin V.N., Vasyukevich A.G.*: Gli interventi riparativi sulla trachea; *Mikheyev A.A.*: Gli interventi riparativi sulle arterie coronarie in presenza di

malattia ischemica del cuore; *Nikitin V.G., Stepuro D.K., Abramov A.N.*: L'angiografia in ospedale militare con molti indirizzi terapeutici; *Rabotnikov V.S., Yakovlev V.B. e coll.*: Selezione da una unità terapeutica stazionaria dei pazienti per il trattamento chirurgico della malattia ischemica del cuore; *Klyuzhev V.M., Ognev A.K. e coll.*: I risultati clinico funzionali dello shunt aorto-coronarico nei pazienti con malattia ischemica del cuore e la loro riabilitazione medica; *Belov V.A., Semenov E.V.*: Modificazioni nell'emodinamica centrale e periferica nei pazienti con peritonite acuta nell'immediato periodo preoperatorio; *Korneyev N.V., Samosudova S.Ya.*: L'applicazione della ecocardiografia nell'esame di pazienti con stenocardia instabile; *Chernov S.A., Nesterenko Yu.B. e coll.*: La stenocardia ad insorgenza primaria: quadro clinico, diagnosi, trattamento, prognosi; *Yakovlev V.B., Gospodarenko A.L., Makarenko A.S.*: La terapia trombolitica nell'infarto acuto del miocardio e la tromboembolia dell'arteria polmonare; *Stepin Ya.*: Efficacia delle soluzioni di nitrato nelle condizioni di emergenza; *Kalinin A.V., Loguinov A.F., Antokhin E.A.*: Le possibilità di applicazione del gastrozepin nel trattamento delle malattie dell'apparato digerente; *Kizhayev E.V.*: Quadro clinico e trattamento delle lesioni locali da irradiazione; *Zbukov S.A., Ivanov V.I., Diakonova N.A.*: La diagnosi precoce degli stati ipoglicemici con l'aiuto di sistemi elettronici automatizzati; *Krylov N.L., Ivlev A.S. e coll.*: Aspetti clinico-epidemiologici dell'epatite virale C; *Prusakov N.N.*: Gli aspetti clinici di un precoce periodo di convalescenza in pazienti che hanno sofferto di epatite virale; *Nemytin Yu.V.*: La salvaguardia della salute del personale in servizio attraverso il quarto del secolo; *Uzhva V.P., Shekhtovtsov Yu.A.*: Il 25° anniversario della costituzione della casa di riposo militare centrale "Podmoskovje".

VOJENNO MEDITSINSKY ZHURNAL (N. 7/1993): *Nechaev E.A., Maksimov G.K. e coll.*: Alcuni aspetti organizzativi del trattamento dei feriti minori nella guerra moderna (2° resoconto); *Shevchenko Yu.L., Yeryukhin I.A.*: Principi dell'approccio differenziale all'assistenza e al trattamento medico dei feriti leggeri in tempo di guerra; *Gaidar B.V., Verkhovskiy A.I., Shulev Yu.A.*: Gestione dei feriti minori neurochirurgici; *Mikhaïlenko A.A.*: Questioni attuali di organizzazione dell'assistenza medica ai feriti con leggero trauma cerebrale non penetrante; *Gofman V.R., Kiselev A.S., Vaschenko E.A.*: Organizzazione e principi dell'assistenza medica ai feriti minori otorinolaringologici; *Danilichev V.F.*: Rassegna

sul miglioramento dell'assistenza medica ai feriti minori e malati oftalmologici; *Levshankov A.I., Polushin Yu.S.*: Assistenza anestesiológica nel sistema di gestione dei feriti minori; *Alisov P.G., Kotenko P.K., Yermakova G.Yu.*: Aspetti caratteristici del decorso e del trattamento delle ferite addominali non penetranti; *Mazurov V.I., Verkhovskiy A.I. e coll.*: Aspetti terapeutici del trattamento e della riabilitazione dei feriti minori neurochirurgici; *Ushakov N.A., Novikov S.A. e coll.*: Applicazione di lenti a contatto morbide per eliminare la cecità da blefarospasmo come risultato delle ustioni oculari di lieve e media gravità; *Yanov Yu.K., Glaznikov L.A.*: Questioni di una riabilitazione precoce dei feriti con lesioni ORL; *Rodionov A.N., Branovets V.A.*: Assistenza medica e trattamento specializzato dei malati lievi dermo-venereologici; *Borisenko I.A., Perepiolkin V.S.*: Aspetti caratteristici delle procedure antiepidemiche negli ospedali militari da campo per i feriti leggeri; *Ivanov K.S.*: Organizzazione dell'assistenza medica ai pazienti con forme lievi di malattie infettive; *Zholus B.I., Greben'kov S.V., Maydan V.A.*: Caratteristiche igieniche delle attività dei marines durante le operazioni di sbarco; *Diakonov M.M., Popov V.I. e coll.*: Aspetti sanitari dei pasti per i feriti leggeri; *Berezhnov E.S., Onischenko P.I., Khoroshev V.V.*: Principi di assistenza ai feriti leggeri del personale in servizio dell'Aviazione nelle condizioni della guerra moderna; *Akimochkin V.E., Khveschuk P.F.*: Peculiarità delle scorte sanitarie per l'assistenza medica dei feriti e malati leggeri; *Zhilyaev E.G., Goncharov S.F., Lobanov G.P.*: Miglioramento delle installazioni campali per l'assistenza sanitaria, il trattamento e la riabilitazione dei feriti leggeri.

## SPAGNA

MEDICINA MILITAR (V. 49, N. 3/1993): *Aznar Aznar A., Sanchez Canizares T. e coll.*: Studi con analizzatore di immagine, della microcircolazione epatica nel diabete, indotta mediante alossano; *Granell Font J., Julvez Ballespin J. e coll.*: Il colesterolo delle lipoproteine di alta densità (HDL) come fattore di rischio della cardiopatia ischemica; *Montero Gonzalez P., Rodriguez-Bermejo C., Zato Gómez de Liano M.A.*: La nostra esperienza nella utilizzazione di Mitomicina C come coadiuvante nella chirurgia del glaucoma; *Romero Barbero J.L., Montesinos Fernandez C. e coll.*: Gli anticoncezionali orali: influenza sugli inibitori plasmatici della coagulazione; *Sayalero San Miguel J.M., Rodriguez Gonzalez del Real A., Rebollar Mesa J.L.*: Spirometria post-operatoria. L'anestesia gene-



rale paragonata a quella epidurale in pazienti sottoposti a chirurgia addominale inferiore; *Linares Alvarez de Sotomayor R., Gervás Camacho J.M. e coll.*: Il programma di sicurezza dell'informazione (proposta per gli Ospedali Militari); *Zamanillo Sainz A., Pantoja Segador M. e coll.*: La congelazione delle emazie ad alta concentrazione di glicerina; *Rueda Guillen R.*: Alterazioni della personalità nel tossico dipendente: suo controllo in studi sulle variabili cognitive; *Martin-Laborda, Bergasa F., Vallejo Herrador J.*: L'ipertrofia benigna della prostata. Concetti, fisiopatologia e trattamenti recenti; *Gonzalez Perez L.M., Blanco Villero J.M.*: Le neoplasie delle ghiandole salivari: revisione clinico morfologica; *Perez Pajaron P., Muñoz Colado M. e coll.*: La strategia diagnostica del neurinoma dell'acustico. Revisione bibliografia; *Munoz-Mingarro Martínez J.J., Sierra Diaz-Penalver F. e coll.*: La miastenia grave: anestesia e rianimazione. I<sup>a</sup> Parte: generalità e valorizzazione pre-operatoria; *Martinez de la Colina E., Medin Catoira J., Carrillo Gijon S.*: L'adenoma dell'ipofisi. Trattamento medico e discordanza radiologica-perimetrica; *De la Torre Gutierrez M., Carceller F. e coll.*: L'approccio neuro-chirurgico nell'ernia discale dei fori lombari; *Carrasco Suárez C.*: Manipolazione dei farmaci citostatici; *Medialdea Cruz J., Sieiro Enriquez J.M., Canton Romero J.J.*: Basi psichiatriche in medicina aeronautica. Uno studio descrittivo-retrospettivo e la legislazione attuale; *Peral Alarma M., Mora Serra J.*: L'assistenza medica al personale da parte del Servizio di Sanità del settore navale della Catalogna durante il periodo '89-'92; *Ortiz Salazar J., Munoz-Mingarro Martínez J.J., Sierra Diaz-Penalver F.*: Criteri di selezione di un respiratore portatile per l'anestesia in campagna; *Saiz Moreno L., Moratinos Palomero P., Perez Garcia J.M.*: Storiografia: storia naturale ed epidemiologia comparata con la tubercolosi.

## U.S.A.

**MILITARY MEDICINE** (V. 158, N. 1/1993): *Cancio L.C.*: Decontaminazione dei colpiti da aggressivi chimici da parte di Plotoni Sanitari della 82<sup>a</sup> Divisione Aerea; *Santy P.A., Endicott J. e coll.*: Risultati di un colloquio psichiatrico strutturato per la valutazione dei candidati astronauti della N.A.S.A.; *Niemtzow R.C.*: Rumore intenso e gravidanza; *Gupta R.K., Rutledge L.C.*: Compatibilità della tintura mimetica per il viso in uso nell'Esercito con un preparato repellente per gli insetti; *Romberg R.W., Needleman S.B. e coll.*: Effetto dell'esame pre-

reclutamento sul livello controllato di positività alla droga nelle reclute della Marina; *Leetz K.L., Martino-Saltzman D., Dean R.C.*: Effetti della guerra del Golfo Persico su veterani con disordini da stress post-traumatico in relazione con il combattimento; *Rust O.A., Place J.C. e coll.*: Abbassamento delle percentuali di parto cesareo in un piccolo ospedale USAF; *Shake C.L., Schlichting C. e coll.*: Valutazione della percentuale di grasso corporeo da misurazioni di circonferenza; *Powers J.M.*: Non più destinati alla corrosione dei loro giovani: soddisfazione nella facoltà di pratica familiare dell'Esercito; *Rubertone M.V., De Fraites R.F. e coll.*: Un'insorgenza epidemica di Epatite A durante una esercitazione addestrativa militare campale; *Kravitz R., Thomas N. e coll.*: Soddisfazione ed insoddisfazione nella pratica istituzionale: risultati di una rassegna di medici militari U.S.; *Brown B.F., Drehner D.M., Saldivar V.A.*: L'epatoblastoma: un raro neoplasma pediatrico; *Riggs J.E.*: Pregresso trauma e sclerosi laterale amiotrofica in giovani adulti; *Rosenblatt M.S., Aldridge S.C. e coll.*: Chiusura temporanea della ferita da toracetomia a seguito di lesione penetrante dell'aorta toracica; *Escalera G.A., Swan K.G.*: Chiusura progressiva della ferita mediante trazione a tensione costante: applicazione al teatro di combattimento; *Kollef M.H.*: Chilotorace resistente alla terapia ed ascite chilosa associati ad ipotiroidismo; *Chan E.D.*: La sindrome di Reye (encefalopatia con degenerazione grassa di visceri) in una giovane adulta.

**MILITARY MEDICINE** (V. 158, N. 2/1993): *Jeffer E.K.*: (Dimissione dai luoghi di cura) contro il parere dei sanitari: Parte I, Rassegna della Letteratura; *Jeffer E.K.*: Contro il parere dei sanitari: Parte II, Esperienza dell'Esercito dal 1971 al 1988; *Knapp T.S., Newman S.J.*: Varianti relative al benessere psicologico delle mogli di personale dell'Esercito durante lo stress di una prolungata separazione per motivi di servizio; *Rudge F.W.*: Ruolo della ossigenazione iperbarica nel trattamento della mionecrosi da Clostridii; *Bales J.D.*: Preparazione per la riduzione di attività e la chiusura del Centro Medico dell'Esercito "Letterman": studio di un caso; *Cremens J.E.*: L'esofagogastroduodenoscopia in un piccolo ospedale di comunità dell'Esercito; *Scott R.T., Jr., Illions E.H., Hayslip C.C.*: Organizzazione di un programma di assistenza per la riproduzione nelle Forze Armate; *Illich S.J., Kotzin D.A., Edwards M.S.*: Farmacia: l'esperienza fatta in Arabia Saudita; *Hines J.F.*: Una comparazione delle diagnosi cliniche fra i soldati di sesso maschile e quelli di

sesso femminile durante la guerra del Golfo Persico; *Pennington G.M., Danley D.L. e coll.*: L'energia elettromagnetica ad elevata frequenza, a pulsazioni, non termale (Diapulse) nel trattamento delle distorsioni di caviglia di I e II grado; *Pierce J.R.*: Il ruolo dei pediatri in servizio attivo dell'Esercito degli Stati Uniti nelle operazioni del Golfo Persico; *Stong G.C., Kalenian M.H., Hope J.W.*: Esperienze di sgombero di due compagnie sanitarie del 7° Corpo e sostegno delle operazioni Scudo del Deserto e Tempesta del Deserto; *Modesto V.L., Chandrasekaran A. e coll.*: Emorragia ritardata come manifestazione di lesione vascolare occulta; *Underwood P.K., Armour V.M.*: Casi di Malattia di Lima (spirochetosi trasmessa a mezzo di una zecca) riportati in una comunità militare; *Perkins J.A., Smith S., Lyons M.*: Occlusione intestinale da ritenzione della giunzione interna a seguito di rimozione del tubo per gastrostomia: resoconto di un caso; *Wiedeman J.E., Jennings S.A.*: Le procedure di sostegno per la vita nei traumi in zone avanzate messe in atto nella Guerra del Golfo; *Qaseem T., Jafri W. e coll.*: Resoconto di un caso di ulcerazioni orali dolorose associate all'uso di Alfa-Interferone in un paziente affetto da epatite cronica da virus non-A non-B non-C.

**MILITARY MEDICINE** (V. 158, N. 3/1993): *Abbott K., Fasciano A. e coll.*: Valutazione delle differenze di genere nella gravità specifica dell'urina e degli elettroliti serici in risposta a variazioni dell'introduzione di liquidi ed all'uso di ibuprofene; *Jennings S.A., Cohen D.L. e coll.*: Spiegamento di un Ospedale aerotrasportabile a sostegno dell'operazione "apportare conforto" delle Forze Alleate: 29 Aprile - 17 Luglio '91; *Hipskind J.E.*: Un programma di profilassi per prevenire la diarrea del

viaggiatore nel personale navale degli Stati Uniti con l'uso comparativo della Doxiciclina e del trimetoprim-sulfametossazolo; *Neill J.R.*: Variazione dei sintomi psichiatrici nella prima e nella seconda Guerra Mondiale; *Laws H.F., II*: Un piano che coinvolge la trattazione della qualità totale; *Hodges P.A.M.*: Effetto delle cure nutrizionali sulle percentuali di ritorno in servizio; *De Maio J., Bailey L. e coll.*: Insorgenza di una consistente epidemia di gastroenterite alimentare tra il personale dell'Aeronautica durante l'operazione Tempesta del Deserto; *Haaker R.G.A., Eickhoff U., Klammer H.L.*: L'innesto intra-articolare di osso autogeno nella lussazione ricorrente di spalla; *Bourgeois J.A., Hall M.J. e coll.*: Esame degli aspetti di una personalità narcisistica come osservata in una popolazione militare; *Enad J.G., Amundson D.E., Walker W.E.*: Rassegna delle complicazioni delle ferite sternali chirurgiche in un Ospedale Militare; *Bielenda C.C., Knapik J., Wright D.A.*: Idoneità fisica e fattori di rischio per malattia cardio vascolare degli Ufficiali anziani U.S. di sesso femminile e delle impiegate federali; *Chmielewski H., Kedziora J.*: Storia del Servizio Sanitario Militare in Polonia; *Moritz D., Copeland R.L. e coll.*: Il corso avanzato abbreviato per i medici dell'Esercito; *Milgrom C., Finestone A. e coll.*: La constatazione clinica delle fratture femorali da stress: paragone fra due metodi; *Crabbe M.M., Mappin E.G., Fontenelle L.J.*: Uso della tomografia computerizzata nel pneumotorace complicato; *Rudge F.W.*: Osteoradionecrosi dell'osso temporale: trattamento mediante ossigeno terapia iperbarica; *Long J.D., Thomas R.L.*: Un anno di esperienza nella valutazione antenatale di sospetti difetti della parete addominale e dell'intestino presso un centro militare di riferimento terziario.



### IL PENSIERO EMERGENTE

#### ALCOOL: UN PROBLEMA DI OGGI E DI TUTTI

Salvatore Grasso

Le problematiche e le infermità connesse con l'uso di alcool in quantità eccedenti l'impiego a scopo alimentare rappresentano un fenomeno di enorme rilevanza, certamente sottostimato, perché la società attuale pone attenzione alle necessità dell'uomo in maniera incostante, si mostra volubile, per cui cambia gli obiettivi rapidamente sotto la spinta emotiva di eventi eclatanti e sotto gli stimoli di quegli uomini che fanno opinione.

Le ricerche d'ordine epidemiologico, invece, pongono all'attenzione situazioni che è giusto definire allarmanti, intanto perché l'etilismo è in forte espansione, poi perché ad essere interessati al fenomeno sono oggi anche i giovani e le donne ed infine per l'aumento sia delle malattie che delle cause di morte da attribuire, in maniera diretta od indiretta, all'uso "smodato" delle bevande alcoliche.

Che il fenomeno etilismo abbia una consistenza tale da costituire motivo di preoccupazione per la società lo dimostra la conoscenza dei tassi di consumo di alcolici in Italia e nel mondo, il consumo di essi procapite, la mortalità per cirrosi epatica ed il numero, veramente elevato, dei ricoveri per patologie connesse con l'uso di sostanze alcoliche, oltre al numero dei decessi per patologie alcool correlabili (Tab. 1).

Mi pare di particolare interesse sottolineare alcuni dati che, da soli, chiariscono e definiscono i contorni di un problema di notevole importanza sociale per il gran numero di persone che interessa e per i costi che comporta per l'assistenza sanitaria, oltre che per i riflessi negativi d'ordine economico che condiziona in rapporto alla mancata produttività.

Così bisogna porre attenzione al fatto che:

— il nostro paese occupa la terza posizione nella graduatoria dei consumi individuali di alcolici; né è di conforto che dal 1973 sia stata segnalata una diminuzione del consumo di vino, perché, nello stesso periodo, è aumentato, di contro, quello della birra e dei superalcolici, soprattutto di produzione straniera; e ciò è in armonia

con le abitudini di tutti gli altri paesi mediterranei nei quali si continua a ritenere il vino un alimento, nonostante che i nostri giovani abbiano contratto l'abitudine a farne uso voluttuario le sere dei giorni prefestivi come nei paesi nordici;

— sia più rispondente alla realtà non considerare la cirrosi epatica come espressione dell'alcoolismo, ma ritenere indice più significativo la mortalità alcool-connessa; sulla scorta di questo criterio non si è molto lontano dalla realtà a pensare che in Italia la mortalità alcool correlata sia di poco inferiore alle 30.000 unità all'anno;

— l'alcoolismo dev'essere considerato, in armonia con la definizione dell'O.M.S., "un disturbo comportamentale cronico che si manifesta nell'ingestione ripetuta di bevande alcoliche in misura eccedente gli usi dietetici e sociali tale da interferire con la salute del bevitore e con le sue funzioni sociali ed economiche";

— il vino rappresenta la bevanda alcoolica che in maggior misura contribuisce all'alcoolizzazione della popolazione nonostante l'aumento dei consumi delle birre e dei superalcolici;

— lo stato di etilismo acuto è causa di incidenti sia nella strada che nell'ambito del lavoro (Tab. 2).

Anche la sindrome di astinenza alcoolica rappresenta motivo d'infortuni e di riduzione del rendimento produttivo;

— certamente l'uso non corretto di bevande alcoliche determina quadri psichiatrici complessi nei quali non riesce agevole distinguere quanti sono da riferire ad alcoolismo primario (seguono all'abuso di bevande alcoliche) da quanti, invece, sono quelli nei quali primitiva è la psicopatia e secondario l'abnorme consumo dell'alcool (alcoolismo secondario);

— il controllo ed il contenimento di questo rilevante fenomeno, qual'è l'alcoolismo, in crescita in tutti i paesi del mondo, richiede da parte delle Autorità una rete d'interventi nella quale convergano, nella giusta misura ed in armonia, l'ospedale, il medico di medicina generale specializzato, i servizi sociali, i centri d'igiene mentale, l'équipe di sostegno psicologico e le associazioni di volontariato.

In queste ultime forme di assistenza devono convergere i familiari dell'alcoolista; essi rappresentano i mediatori insostituibili fra il "malato" ed il team terapeutico

Tab. 1 – Numero dei decessi per patologie alcool dipendenti

Cause di morte	N. morti in Italia	% attribuibile all'alcool		Morti attribuibili all'alcool in Italia	
		formula francese (*)	formula italiana	formula francese (*)	formula italiana
Psicosi alcolica, sindrome di dipendenza alcolica, effetti tossici (dati 1981)	378	100%	100%	378	378
Cirrosi epatica e altre malattie croniche del fegato (dati 1986)	19.884	80%	60%	15.907	11.930
Tumori maligni labbra, cavità orale, faringe, esofago, laringe (dati 1985)	8.286	80%	17%	6.629	1.409
Tubercolosi dell'apparato respiratorio (dati 1986)	810	33%	33%	267	267
Omicidi (dati 1987)	1.060	50%	50%	530	530
Suicidi (dati 1987)	4.081	25%	25%	1.020	1.020
Incidenti stradali (dati 1986)	9.617	33%	46%	3.174	4.424
Altri incidenti (dati 1986)	11.404	10%	10%	1.140	1.140
Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti (dati 1986)	6.414	10%	10%	641	641
Totale	61.934			29.686	21.739

(\*) Formula adottata anche dal Ministero della Sanità Italiano  
Fonte: elaborazione Isis su dati Istat

(in Italia operano i C.A.T., i centri degli alcoolisti, A.A., Al-Anon e l'Associazione Alcoolisti Anonimi e loro familiari);

– l'interruzione dell'assunzione di bevande alcoliche, sia in ambito ospedaliero sia in regime ambulatoriale, comporta l'insorgenza della sindrome di astinenza che rappresenta il momento cruciale per ogni alcoolista, superata la quale è possibile dare esecuzione al programma di recupero graduale dell'alcoolista a seconda dei casi ambulatoriamente o a mezzo di ricovero in ambiente "specializzato" per il tempo strettamente necessario;

– senza il coinvolgimento della famiglia ogni inter-

vento teso al recupero dell'alcoolista è destinato all'insuccesso; è soltanto la coincidenza del trattamento in modo unitario delle problematiche dell'alcoolista e del suo nucleo familiare la premessa, indispensabile e necessaria, per qualunque tipo di approccio diagnostico-terapeutico riabilitativo finalizzato al recupero del soggetto in difficoltà;

– le problematiche sociali e sanitarie connesse con l'alcoolismo nel nostro paese non sono sentite come sarebbe auspicabile nella generalità, tanto che i presidi ospedalieri, veramente dotati per il trattamento degli alcoolisti, sono rari ed insufficienti, né si hanno segnali



che finalmente le Regioni pongano la giusta attenzione su un fenomeno che fa, sicuramente, più decessi della droga e che "costa" per anno alla collettività quanto la periodica epidemia influenzale invernale.

È da sottolineare che la caratteristica più rilevante per l'alcoolista è che per traguardo ultimo egli ha la perdita di ogni capacità lavorativa e la prospettiva di un'assistenza irreversibile e ingravescente di ordine generale e di tipo sanitario.

Il momento di maggiore importanza in occasione dell'interruzione dell'uso delle bevande alcoliche è costituito dalla necessità inderogabile di prevenire la sindrome di astinenza, nelle sue due forme, la maggiore che si caratterizza per il delirium tremens e per le allucinazioni, la minore che si accompagna a profusa sudorazione, a turbe del sonno, a crisi di ansia, a tremori diffusi.

Sono di particolare utilità le indicazioni di massima per il trattamento del momento acuto dell'etilismo e di

Tab. 2 – Numero stimato e percentuale di tutti i decessi da incidenti stradali\* e conducenti coinvolti in incidenti stradali, in relazione all'età e ai livelli di concentrazione ematica di alcool (BAC) – Stati Uniti, ottobre – dicembre 1990

Età (anni)	N. di decessi	Decessi in relazione alla BAC**		
		BAC=0.00	0.01% ≤ BAC ≤ 0.09%	BAC ≥ 0.10%
		N. (%)	N. (%)	N. (%)
0-14	673	518 (76.9)	48 (7.1)	107 (15.9)
15-20	1.664	881 (52.9)	202 (12.1)	581 (34.9)
21-24	1.140	381 (33.4)	127 (11.2)	632 (55.4)
25-34	2.293	772 (33.7)	227 (9.9)	1.293 (56.4)
35-64	3.336	1.727 (51.8)	283 (8.5)	1.327 (39.8)
≥65	1.761	1.433 (81.4)	102 (5.8)	227 (12.9)
Totale	10.867	5.712 (52.6)	588 (5.1)	4.167 (38.2)

Età (anni)	N. di conducenti	Conducenti in relazione alla BAC°		
		BAC=0.00	0.01% ≤ BAC ≤ 0.09%	BAC ≥ 0.10%
		N. (%)	N. (%)	N. (%)
0-14 <sup>oo</sup>	42	38 (91.7)	3 (6.6)	1 (1.7)
15-20	2.085	1.478 (70.9)	189 (9.0)	418 (20.1)
21-24	1.674	922 (55.1)	162 (9.7)	589 (35.2)
25-34	3.774	2.298 (60.9)	291 (7.7)	1.185 (31.4)
35-64	5.224	3.912 (74.9)	276 (5.3)	1.036 (19.8)
≥65	1.451	1.306 (90.0)	46 (3.2)	98 (6.8)
Totale	14.250	9.556 (65.5)	567 (3.9)	2.327 (16.4)

\* I decessi comprendono tutti gli occupanti e i non occupanti che sono deceduti entro 30 giorni da un incidente con veicolo a motore su una strada pubblica.

\*\* Le distribuzioni della BAC sono stimate relativamente ai conducenti e ai non occupanti coinvolti in incidenti stradali. Il numero di decessi è arrotondato al numero intero più vicino.

\*\*\* I conducenti possono o meno essere compresi nel numero dei deceduti.

° Le distribuzioni della BAC sono stimate relativamente a conducenti coinvolti in incidenti stradali. Il numero dei conducenti è arrotondato al numero intero più vicino.

<sup>oo</sup> Le persone appartenenti a questo gruppo, sebbene siano in genere troppo giovani per guidare legalmente, sono state incluse per completezza dei dati.

I dati sono stati tratti da: Fatal Accident Reporting System, National Highway Traffic Safety Administration; citati da Jama ed. it. giugno-luglio 1992.

quello immediatamente successivo sia in regime ambulatoriale che residenziale riportate nella tabella che segue (tab. 3 e 4).

È naturale che i migliori risultati si perseguano quanto più precocemente s'inizia il trattamento terapeutico e quello riabilitativo che, è bene ricordarlo, è sempre multidisciplinare nel senso che esso deve essere medico-fisico-sociale ed oggi ciò è possibile se vi è convergenza, chiara e leale, tra strutture pubbliche ospedaliere, consultori, dispensari e associazioni "protettive" degli alcoolisti.

Mi pare della massima rilevanza rammentare che i medici di base possono avviare direttamente i loro pazienti alle suddette associazioni – A.A., C.A.T. ecc.

È importante, poi, far sapere agli alcoolisti che c'è possibilità di recupero, la loro condizione non è un

*Tab. 4 – Trattamento della fase post-acuta ambulatorialmente e in regime residenziale*

Caratteristiche	a) evitare l'eccessiva "medicalizzazione", che frena una buona presa di coscienza del problema b) evitare l'eccessiva "psicologizzazione", che ingenera sentimenti di colpa e depressione c) evitare di indirizzarsi a soggetti con un "minimo" desiderio di guarire
Obbiettivi da raggiungere	a) stile di vita "disciplinato", contrapposto a quello "indisciplinato" tipico dell'alcolista b) passaggio dalla nozione di colpa a quella di responsabilità c) passaggio dalla astinenza (interdizione esteriore) alla sobrietà (scelta personale)
Metodi	a) vita di gruppo b) giornata senza spazi vuoti c) coinvolgimento famiglia
Indicazioni	a) ripetuti insuccessi b) mancanza di supporti familiari e sociali c) difficoltà a seguire ambulatoriamente gruppi di auto-aiuto d) necessità di controlli medici ripetuti, di fisioterapia, ecc.
Controindicazioni	a) costi elevati b) ritardato reinserimento sociale rispetto ad una riabilitazione ambulatoriale

*Tab. 3 – Linee-guida per il trattamento della fase acuta dell'etilismo*

1. a) Benzodiazepine:	20-40 mg di diazepam/die, riducendo rapidamente le dosi in 7-10 gg. Se persiste insonnia: ipnoinducente
b) Acido gamma-idrossi-butyrico (GHB):	50 mg/kg/die per 7 gg e poi eventualmente continuare a scopo anticraving
2. Tiamina:	100-1000 mg/24 h
3. Idratazione	con controllo del quadro elettrolitico esteso a Mg++ e P=
4. Terapie aggiuntive:	$\beta$ -bloccanti, clonidina, aloperidolo (nei gravi stadi di astinenza)
5. Terapie sperimentali:	naltrexone, acamprosato, Ca++-antagonisti, inibitore del reuptake della serotonina, ecc.
6. Iniziare appena possibile la fase riabilitativa, indirizzando il paziente ai C.A.T. o A.A.	
7. Numerose ricerche hanno sottolineato il ruolo di farmaci quali donatori di gruppi SH, CH <sub>3</sub> e derivati della vitamina B <sub>6</sub> , anche nelle fasi post-acute della malattia	

tunnel senza via d'uscita, invece basta essere informati ed avere fiducia: ciascuno di essi deve sapere che chi frequenta le associazioni Alcoolisti Anonimi, i Clubs Alcoolisti in trattamento ecc., già alla fine del primo anno ha altissime possibilità di remissione; se ha il coraggio e la volontà di chiudere con un passato di cui non ci si deve vergognare e il desiderio di tornare a vivere una vita che, nonostante tutto, merita sempre di essere vissuta, poi basta continuare a frequentare questi centri e c'è quasi sempre il raggiungimento dell'obiettivo, la liberazione dalla dipendenza dall'alcool.

In misura molto contenuta il problema alcool interes-



sa anche i giovani alle armi, perché soprattutto all'inizio del servizio di leva è previsto un disagio generico ed una difficoltà di adattamento che, nella quasi totalità, non costituisce motivo di preoccupazione per gli ufficiali d'arma ed anche per gli ufficiali medici: talvolta si riscontra qualche giovane che rivolge la propria attenzione all'alcool o sviluppa azioni da biasimare come l'uso di qualche "spinello". Ho il convincimento, scaturito dalla esperienza vissuta per molti anni tra i giovani alle armi, che una chiara informazione, corretta e serena, può essere di grande ausilio ai giovani che attendono agli obblighi di leva e che, per fatti contingenti o per difficoltà ambientali, soffrono una condizione di disagio psicologico per cui risultano esposti a tutti i pericoli dei nostri giorni.

Forse se si aggiungesse ad una sistematica, perseverante informazione una maggiore disponibilità al contatto umano, una comprensione più larga ed un atteggiamento ispirato a vivo senso di umanità il numero dei potenziali alcoolisti diminuirebbe soprattutto fra i giovani, tentati a superare immancabili momenti di solitudine e di nostalgia con l'ausilio dell'alcool che fa dimenticare pene ed affanni, fornendo apparente sicurezza e innescando nello stesso momento quell'iniziale "dipendenza" che, senza un sostegno amicale, con il tempo si va consolidando per cui diventa facile entrare in un tunnel alla fine del quale, se non intervengono fattori appropriati di recupero, c'è l'abbruttimento e la distruzione di ogni attributo umano.

Sarebbe della massima utilità diffondere a mezzo dei mass-media i numeri telefonici delle associazioni, dei centri o delle strutture sanitarie che si occupano degli alcoolisti per rendere più agevoli i contatti con essi sia da parte degli alcoolisti che dei familiari e di chi esercita volontariato a favore di chi si trova in difficoltà.

A tal fine in allegato si riportano gli indirizzi a mia conoscenza di alcuni gruppi di Alcolisti Anonimi, delle Associazioni Regionali degli Alcolisti in Trattamento (ARCAT) a tutt'oggi costituite e di alcuni Clubs.

Rimane essenziale ed insostituibile una perseverante informazione come momento decisivo della prevenzione; senza conoscenza ogni intervento è destinato al fallimento per cui ben vengano spot in TV, incontri a scuola, conferenze in caserma senza dimenticare mai che al centro dell'attenzione deve rimanere sempre e comunque l'uomo.

## Gruppo Alcolisti Anonimi

*Valle D'Aosta* – Aosta – V. Conte Tomaso 2 – Tel. 0165/35632

*Piemonte* – Torino – V. Barbaroux 28 – Tel. 011/548128-537187

*Lombardia* – Milano – V. Stratico 9 – Tel. 02/403544

*Liguria* – Distretto Regionale Liguria – V. Oberdan 16 Nervi (Genova) Tel. 010/330242

*Veneto* – Venezia – San Polo 2986 – Tel. 041/5224333

*Trentino Alto Adige* – Bolzano – Corso Italia 1 – Tel. 0471/57566

*Friuli Venezia Giulia* – Trieste – V. del Bastione 4 – Tel. 040/767574

*Emilia Romagna* – Bologna – V. Don Minzoni 8 – Tel. 051/522001

*Toscana* – Firenze – V. della Dogana 1 – Tel. 055/212517

*Umbria* – Perugia – V. Caduti del lavoro 93/c – Tel. 075/35624

*Marche* – Senigallia (Ancona) – V. Capanna 7 – Tel. 071/61486

*Lazio* – Roma – V. Domenico Lupatelli 62/e – Tel. 06/5280476-5285677

*Abruzzo* – Avezzano (L'Aquila) – Via Bagnoli 63 – Tel. 0863/22495

*Molise* – Campobasso – V. Anselmo Chiarizia 1 – Tel. 0874/313059

*Campania* – Napoli – V. Pasquale a Chiaia (Chiesa Anglicana)

*Puglia* – Bari – Piazza Umberto I – Tel. 080/219118

*Basilicata* – Potenza – V. Pretoria 73 (c/o Marsico)

*Calabria* – Reggio Calabria – Corso Garibaldi 102 (Chiesa Evangelica)

*Sicilia* – Palermo – V. Evangelista De Balsi 10 – Tel. 091/560941

*Sardegna* – Cagliari – V. S. Lucifero 78 (c/o Parr. S. Lucifero)

## Sedi ARCAT

*Veneto* – Treviso – Ospedale Madonnina – Tel. 0422/20871

*Friuli Venezia Giulia* – Udine – Ospedale Geriatrico – Castellerio – Tel. 0432/660593

*Trentino Alto Adige* – Lavis (Trento) – Sig. Fulvio Sevignani – Condominio Lidia – V. Rosmini 81

*Lombardia* – Bergamo – Via Longuelo 116

*Toscana* – Firenze presso Fratellanza Militare – P.zza S. M. Novella

*Sicilia* – Palermo – Sig. Zerbo Flavio – V. De Gregori 15

Le regioni Piemonte, Emilia Romagna e Lazio hanno attivato alcuni Club non ancora costituiti in ARCAT.

## **Servizi di alcologia e CAT**

### *Lombardia*

Bergamo – Lombardia 1.2.3 – V. Pignolo 77 – Tel. 035/226019

Varese – Busto Arsizio – Ambulatorio di Alcologia Div. Neurologica Osp.

### *Veneto*

Venezia – Osp. Fatebenefratelli Div. Medicina – Cannaregio – Tel. 041/720188

Mestre (VE) – SMAST ULS 16 – Tel. 041/921449

Portogruaro (VE) – CMAST ULS 14

Jesolo (VE) – SMAST ULS 15

S. Donà di Piave (VE) – Poliambulatorio – V. Verdi

Belluno – Osp. Vecchio – V. Caffi – Tel. 0437/26841

Auronzo di Cadore (BL) – Stab. Osp. Div. Medica – Tel. 0435/99641

Padova – Ist. Gastroenterologia Univ. – Tel. 049/8211111

Padova – Dispensario Div. Med. Osp. Civile – Tel. 049/661011 int. 430

Treviso – Serv. Alcologia Osp. La Madonnina – Tel. 0422/20871

Castelfranco V. – Dispensario Osp. Civile – Tel. 0423/490141 int. 339

Verona – Dispensario Div. Neurologica – Osp. Borgo Trento

Valeggio sul Mincio (VR) – Day Hospital – Tel. 045/7950599

Noventa Vic. (VI) – Dispensario ULS 9

Bassano (VI) – Centro Pronto Accoglienza – V. Negrin 29 – Tel. 0424/212458

Dolo (VE) – Centro Sperim. Alcologia e Farmacodipendenza Regione Veneto ULS 18

### *Trentino Alto Adige*

Bolzano – Centro Recupero Alcolisti – V. Gummer 10 – Tel. 0471/976122

Mezzolombardo (TN) – Osp. Civile – V. degli Alpini 7 – Tel. 0461/601044

### *Friuli Venezia Giulia*

Trieste – Sez. Alcologia I Div. Lungodegenti – V. S. Cilino 14 – Tel. 040/567714 int. 03

Gorizia – Serv. Alcologia ULS 2

Sacile (PN) – Dispensario Alcologia Osp. Civile – V. Ettoreo 4 – Tel. 0434/71951

Castellerio (UD) – Osp. Geriatrico – Tel. 0432/660593

S. Daniele di Friuli (UD) – Serv. Alcologia Osp. Civile

Codroipo (UD) – Serv. Alcologia Osp. Civile – Tel. 0432/906060

Cividale del Friuli (UD) – Unità Alcoliche Ospedaliere ULS 6

Palmanova (UD) – Sez. Alcologia Osp. Civile – Tel. 0432/928045

Tolmezzo (UD) – Dispensario Alcolico Osp. Civile – Tel. 0433/2136

Gemona (UD) – Ambulatorio Alcolico Osp. Civile – Tel. 0432/982312

S. Vito al Tagliamento (PN) – Dispensario Alcolico Osp. Civile – Tel. 0434/81801

Spilimbergo (PN) – Dispensario Alcolico Osp. Civile  
Montereale Valcellina (PN) – Centro Soc. Menocchio CAT 175

Pordenone – Serv. Soc. Stab. Ospedaliere ULS II

Caneva (PN) – Poliambulatorio Com.

### *Toscana*

Firenze – Serv. Alcologia – V. Pergola 7/r – Tel. 055/2758 int. 2635

Arezzo – Day Hospital – Osp. Civile – Tel. 0575/350811

### *Lazio*

Roma – I Div. Medica Gen. Osp. S. Filippo Neri – Tel. 06/3306373

Roma – Osp. S. Camillo Gastroenterologia – Tel. 06/6797129

Roma – Servizio Speciale Prevenzione e Cura Danni Epatici da Alcol – Clinica Medica

VI, Policlinico Umberto I – Tel. 06/490133-493105-06

Latina – Serv. Alcologia Osp. Civile S.M. Goretti – Tel. 0773/481041 int. 211

Pontecorvo (FR) – Serv. Alcologia Presidio Ospedaliere di Pontecorvo – Tel. 0776/70185

### *Abruzzo*

L'Aquila – Clinica Psichiatrica – Collemaggio – Tel. 0862/78835

### *Puglia*

Foggia – Centro Medicina Sociale – Tel. 0881/972667

### *Sicilia*

Siracusa – CAT Centro La Pira



**HOSPITAL '94**  
**MOSTRA INTERNAZIONALE AL SERVIZIO**  
**DELLA SANITÀ**  
**Bologna, 25-28 Maggio 1994**

Il mondo imprenditoriale della sanità viene a confronto con la crisi del settore e la scelta delle iniziative promozionali: ecco Hospital 1994, che avrà luogo dal 25 al 28 maggio nel quartiere fieristico di Bologna.

Nell'ambito della promozione, infatti, lo strumento più efficace è quello che riesce ad esprimere il percorso nei due sensi della comunicazione. La manifestazione fieristica, essendo un luogo di aggregazione, consente una duplice circolazione delle informazioni e permette non solo di lanciare un messaggio, ma anche di riceverne in quantità notevole. Avere a disposizione uno strumento che consenta questo feed back, in un momento di difficoltà, è molto importante.

Sul piano della strutturazione della manifestazione non vi saranno, nell'edizione del '94, notevoli differenze rispetto all'edizione precedente.

Permane valido il concetto di ospedale come sede privilegiata della tecnologia, ma il sottotitolo della manifestazione (Mostra internazionale al servizio della sanità) sottolinea un significato più ampio che non riguarda unicamente le strutture ospedaliere ma la sanità diffusa sul territorio secondo criteri nuovi rispetto a quanto si potesse immaginare nel momento in cui Hospital nasceva.

Sta emergendo l'indicazione che, per motivi di carattere strutturale, organizzativo ed economico, la funzione dell'ospedale debba mutare e debba essere indirizzata prevalentemente al trattamento delle patologie acute, mentre altri interventi debbano essere attuati da strutture specifiche quali day hospital o day surgery o attraverso la terapia domiciliare. Questo vuol dire che, sulla base di un nuovo orientamento, sarà necessario trasferire su soggetti diversi o parzialmente diversi rispetto a quelli attuali l'attenzione che le aziende hanno riversato, finora, nella realizzazione del loro marketing.

**I CONVEGNI**

Hospital non è stata solo una manifestazione commerciale ma ha voluto rappresentare, sempre, un'occasione importante per lanciare dei messaggi, per creare delle condizioni di aggiornamento e di informazione, per favorire la crescita di alcune figure professionali e sarà accompagnato, come di consueto, da un consistente programma di convegni.

Innanzitutto, l'area amministrativa dovrebbe sviluppare due iniziative: l'una relativa agli assetti organizzativi, l'altra dovrebbe toccare la problematica degli acquisti.

Un'altra importante area sarà quella *tecnica e ingegneristica*. Nell'ambito di Hospital si terrà un convegno internazionale nel quale una decina di progettisti (i più significativi di paesi quali il Giappone, la Germania, la Francia e la Spagna) riferiranno delle loro esperienze a due tipi di interlocutori: innanzitutto a coloro che hanno partecipato al corso di ingegneria ospedaliera promosso dall'IFHE e dall'Università di Bologna, in secondo luogo ai tecnici che, all'interno delle strutture o all'esterno, come liberi professionisti, si occupano delle problematiche dell'engineering ospedaliero.

Un convegno verterà sulla problematica del trattamento del paziente.

Un convegno promosso dai Collegi degli Infermieri verterà su due tematiche convergenti: il ruolo che, non solo nell'area pubblica, ma anche come libero professionista, l'infermiere può svolgere nell'ottica di una assistenza domiciliare al paziente, prevalentemente nel caso di malati terminali che, nel loro ambiente familiare, possono ricevere un'assistenza simile a quella che può dare loro la struttura ospedaliera godendo del beneficio di essere a casa propria.

Ormai è divenuta una tradizione e si ripeterà il convegno biennale delle professioni dell'area tecnico-sanitaria, cioè di quei tecnici che operano in diversi settori e che, non avendo le caratteristiche proprie del personale infermieristico, si dedicano a diverse tematiche quali, ad esempio, i tecnici di radiologia, di laboratorio, di neurofisiopatologia, gli audiometristi, i dietisti, i tecnici della riabilitazione. Ad ogni edizione di Hospital questi tecnici si incontrano per dibattere argomenti che hanno in comune, prevalentemente relativi ai percorsi formativi ed agli aspetti organizzativi e di rappresentatività nell'ambito della struttura sanitaria.



### L'AERONAUTICA MILITARE ISTITUISCE I NUOVI CONSULTORI PSICOLOGICI

La realizzazione costituisce una collaborazione esemplare tra Università e medici militari, finalizzata allo studio, alla prevenzione, alla terapia del disagio emozionale giovanile.

L'inserimento in una collettività particolarmente organizzata come quella militare, il distacco dall'ambiente familiare, può comportare per alcuni giovani (avieri o Allievi Ufficiali) una serie di difficoltà psicologiche relative alla specifica fascia d'età e quindi connesse all'acquisizione di una identità adulta e/o a problematiche più profonde rimaste fino ad allora latenti.

Per fronteggiare tali problemi e prevenire le gravi conseguenze che ne possono derivare, il Servizio di Sanità dell'Ispettorato Logistico A.M. ha individuato una serie di interventi volti a:

- sensibilizzare il personale militare, più direttamente a contatto con i giovani per motivi di inquadramento e formazione, sul problema del disagio giovanile;
- offrire ai giovani l'opportunità di ricevere un aiuto psicologico.

Sono stati, pertanto, programmati in vari Enti delle tre Regioni Aeree:

- Corsi di formazione finalizzati alla sensibilizzazione del personale più direttamente a contatto con i giovani; e sono stati istituiti Consultori Psicologici con criteri nuovi.

Il primo corso di formazione è stato inaugurato presso il Comando della I Regione Aerea.

Il Gen. S.A. GIORDO, Comandante della I Regione Aerea, ha dato il via al Corso, sottolineando nel Suo breve intervento la particolare attenzione e sensibilità rivolta dalla Forza Armata al problema della prevenzione del disagio giovanile.

Sono poi seguite le relazioni del:

- Prof. CESABIANCHI – Direttore dell'Istituto di Psicologia della Facoltà di Medicina, Università di Milano;
- Prof. QUADRIO – Direttore del Dipartimento di Psicologia dell'Università Cattolica di Milano e del Centro Studi di Psicologia Giuridica;
- Prof.ssa VANNI – Psicanalista – Docente presso l'Istituto di Psicologia, Università di Milano.

Sono intervenuti all'inaugurazione il Magg. Genera-



Fig. 1 – Il Generale TRICARICO ringrazia il Prof. CESABIANCHI al termine dell'inaugurazione del primo Corso di formazione presso il Comando I Regione Aerea.

le Medico Antonio TRICARICO, Capo del Servizio Sanitario A.M., Presidente del Comitato Permanente del Ministero Difesa per lo studio delle problematiche inerenti la Psicologia delle FF.AA. e l'elaborazione di strategie preventive delle tossicodipendenze e del disagio giovanile;

Prof. KANTZAS, Consulente del Ministero della Difesa;  
Col. MAMBRO, Direttore di Sanità della I R.A.;  
Col. LOMBARDI, Direttore dell'I.M.L. A.M. Milano;  
Col. SARLO, Capo I ufficio dell'Ispettorato Logistico V° Rep. Servizio Sanità.



Il secondo Corso è iniziato il 5 novembre 1993 presso il Comando II R.A. con:

il Prof. DAZI – Ordinario di Psicologia Dinamica presso la Facoltà di Psicologia, Università di Roma;

il Prof. KANTZAS Docente Psicologia – Istituto di



Fig. 2 – Secondo Corso di formazione – Comando II Regione Aerea

Psicologia della Facoltà di Medicina dell'Università di Siena;

il Prof. REDA – Direttore dell'Istituto di Psicologia della Facoltà di Medicina dell'Università di Siena.

Nei prossimi giorni inizieranno altri Corsi:

presso l'Accademia Aeronautica di Pozzuoli con il Prof. VALERIO – Direttore della Sezione di Psicologia – Dipartimento scienze delle comunicazioni umane, Facoltà di Medicina Università Napoli;

presso la SARVAM di Viterbo con il Prof. CANCRINI – Primario del servizio speciale di terapia familiare e tossicodipendenze Dipartimento Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Università Roma;

presso la Scuola di Guerra Aerea di Firenze con il Prof. PAZZAGLIA – Direttore Istituto di Psicologia Clinica – Facoltà di Medicina, Università Firenze.

## OLIMPIADI DELLA MEDICINA Saint-Malo, 27 Giugno – 3 Luglio 1993

Affermazione del Capo del Servizio Sanitario **Magg. Gen .C.S.A. Antonio Tricarico** ai XIV giochi mondiali della medicina.

Dal 27 giugno al 3 luglio 1993 si sono svolti a Saint-Malo (Francia) le "Olimpiadi della Medicina", che hanno visto la partecipazione in quasi tutte le discipline sportive di circa 2000 persone di cui 500 italiani fra medici, farmacisti, veterinari, infermieri, fisioterapisti e studenti dell'ultimo anno di medicina provenienti da ogni parte del mondo. Il Magg. Gen. Antonio Tricarico ha conseguito risultati veramente lusinghieri in atletica leggera accedendo, unico italiano, alle finali dei 400 metri e 100 metri piani per la categoria D, e conquistando rispettivamente: la medaglia d'argento (2° posto) dietro al francese Fabre e precedendo il francese Mery, gli inglesi Walker e Ackson e il De Grega (CSI) e la medaglia di bronzo (3° posto), dietro il francese Fabre ed il tedesco Lodaen e prima dei francesi Mery, Cayre, Molveau e dell'inglese Walker.





**COMITE INTERNATIONAL DE MEDECINE  
MILITAIRE  
INTERNATIONAL COMMITTEE  
OF MILITARY MEDICINE  
XXX° CONGRESSO DI MEDICINA  
MILITARE INTERNAZIONALE  
Augusta (Germania), 5-11 Giugno 1994**

Su invito del Governo della Repubblica Federale Tedesca si terrà ad Augusta dal 5 all'11 giugno 1994 il XXX Congresso Internazionale di Medicina Militare.

Comitato organizzativo

*Presidente:* Ten. Gen. MD Gunter DESCH

*Vice Presidenti:* Magg. Gen. MD Volker GRABAREK,  
G.B. MD Karl DEMMER, G.B. MD Winfried BERGER.

*Segretario:* Col. MD Folker MEISSNER

**Segreteria scientifica:**

EEST Incentive GmbH  
CIMM-Congress 1994  
Hauptstr. 45c  
D-86482 Aystetten (Allemagne)  
Téléphone: (49)-821-486130-0  
Fax: (49)-821-486130-4

**Segreteria organizzativa:**

Col. Folker MEISSNER MD  
Akademie des Sanitäts-und Gesundheitswesens  
Vorbereitungsstab CIMM-Kongreß 1994  
Neuherbergstr. 11  
D-80937 München (Aliemagne)  
Téléphone: (49)-89-3168-3945  
Fax: (49)-89-3168-3947

**13° CORSO INTERNAZIONALE  
DI PERFEZIONAMENTO  
PER GIOVANI UFFICIALI  
DEL SERVIZIO DI SANITÀ MILITARE  
24 Settembre – 7 Ottobre 1994**

Il Corso sarà organizzato dai Servizi della Sanità

delle Forze Armate della Repubblica del Sud Africa e verrà svolto presso l'Ospedale Militare di Pretoria nel quale i partecipanti troveranno anche alloggio.

Ulteriori informazioni saranno trasmesse non appena pervenute da parte del Magg. Gen. medico T.A. Dippenaar, Capo del Servizio di Sanità Militare del Sud Africa e organizzatore del Corso.



## INCARICHI DIREZIONALI – PROMOZIONI

### Corpo Sanitario dell'Esercito

Assunzione incarichi

Col.chim. farm. GIANNI Vincenzino  
Capo Ufficio Logistico Esercito Sanità  
dal 16 dicembre 1993

T. Col.me. FAZIO Dante  
Direttore (s.v.) dell'Ospedale Militare di Medicina  
Legale di Chieti  
dal 30 dicembre 1993

### Corpo Sanitario della Marina Militare

Promozioni

*Da Capitano di Vascello (MD)*  
*a Contrammiraglio (MD)*  
anzianità 1 gennaio 1994  
TOMMASELLI Pietro

*Da Capitano di fregata (MD)*  
*a Capitano di vascello (MD)*  
anzianità 31 dicembre 1993

DIACO Antonio  
TROIA Vincenzo  
GAGLIARDI Riccardo  
MARZANO Antonio  
COLALILLO Raffaele

### In memoria del Magg. Gen. Medico Filippo NERI



L'11 Agosto 1993 è mancato all'affetto dei suoi cari il Generale Medico Filippo Neri.

La dolorosa morte ha interrotto la Sua fattiva ed intelligente direzione della Commissione Medica delle Pensioni di Guerra ed Invalidità Civile di Catania, di cui aveva assunto la Presidenza sin dal 1989.

Nato ad Adrano (Catania) il 21 Gennaio 1924, si era laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Catania il 9 Marzo 1949. Aveva frequentato da gennaio a giugno del 1950 il Corso AUC Medici presso la Scuola di Sanità Militare di Firenze. Nominato S. Ten. Medico di Cpl. il 28 luglio 1950, era

stato assegnato all'8° Reggimento Bersaglieri e vi aveva prestato il servizio di prima nomina fino al 13 luglio 1951.

Vincitore del concorso per Ufficiali Medici in SPE, fu nominato Tenente il 4 Aprile 1952 ed assegnato, come Dirigente il Servizio Sanitario, al 3° Reggimento Artiglieria da Montagna "Iulia", che raggiunse il 28 agosto 1952. Vi prestò servizio per due anni e fu trasferito, nell'agosto del 1954, al 45° Reggimento Fanteria Aosta e quindi, nel giugno 1955, al 24° Reggimento Artiglieria. Promosso Capitano nel '56 fu trasferito il 31 marzo 1958 all'Ospedale Militare di Messina, ove prestò servizio, prevalentemente con compiti medico-legali, fino al 1965, anno in cui fu trasferito al Distretto Militare di Catania con l'incarico di Capo-Nucleo Medico del Gruppo Selettori.

Appartiene al periodo in cui prestava servizio presso Enti operativi, esattamente al 1956, un episodio che serve ad evidenziare lo spirito organizzativo e l'abnegazione del dott. Neri: si trovava ad Adrano per una breve licenza quando tra la popolazione di quella cittadina scoppiò un'epidemia di avvelenamento collettivo di origine tossi-alimentare da dolciumi guasti. Ebbene, l'allora Capitano Medico Neri si prodigò a favore dei colpiti, affiancando efficacemente l'opera dei sanitari locali, curando i casi più leggeri ed organizzando il ricovero in Ospedale di quelli più gravi. Per la sua efficace azione di medico e di organizzatore, si guadagnò l'encomio del Direttore di Sanità di Palermo.

Fu promosso Maggiore nel 1964 e Tenente Colonnello nel 1966. Fu collocato a disposizione nel 1980 ed in tale posizione, alla fine dell'anno, fu promosso Colonnello. Collocato in ausiliaria nel 1983, fu richiamato in servizio nel 1989 ed assegnato, quale Presidente, alla Commissione Medica Pensioni di Guerra ed Invalidità Civile di Catania. Nel 1992 veniva promosso Generale Medico con anzianità assoluta 22 gennaio 1983.

Del curriculum militare di Filippo Neri vanno ricordati i lunghi incarichi espletati nel settore medico-legale presso l'Ospedale Militare di Messina e presso il Nucleo Selettori del Distretto Militare di Catania. Va infine ricordata la grande mole di lavoro smaltita e la notevole



capacità organizzativa dimostrata nell'ultimo periodo della Sua vita, come Presidente della Commissione Medica Pensioni di Guerra di Catania. A proposito della Sua non comune formazione professionale, va ricordato che aveva conseguito nel '60 la Specializzazione in Clinica Pediatrica e nel '62 la Specializzazione in Igiene e Medicina Scolastica presso l'Università di Messina e che nel 1971 si era specializzato in Medicina Legale e delle Assicurazioni presso l'Università di Catania. In sintesi diremo che il Gen. Neri va ricordato per la Sua accurata preparazione professionale e per l'attività svolta come igienista militare ai corpi ma soprattutto come medico-legale.

La Sua perdita è stata soprattutto dolorosa per chi ebbe il privilegio di conoscerLo e di esserGli amico, avendo così modo di apprezzare la Sua grande bontà e la Sua innata signorilità di animo.

Nel rimpianto dell'amico scomparso mi associo ai suoi cari, alla signora Stella Famulari ed alle figlie Giuseppina, Agatina e Franca assicurando loro che la vita di Filippo non è stata spesa invano ma che Egli sarà sempre ricordato nel Sacrario degli Ufficiali Medici del Corpo Sanitario dell'Esercito.

D.M. MONACO



## GIORNALE DI MEDICINA MILITARE

Periodico bimestrale  
delle Forze Armate Italiane  
a cura della Direzione Generale  
della Sanità Militare

Anno 144° - n. 2  
Marzo-Aprile 1994

**Direttore responsabile**  
Ten. Gen. C.S.A. Pasquale Collarile

**Vice direttori**  
Ten. Gen.me. Mario Di Martino  
Amm. Isp. (MD) Sergio Fontanesi  
Magg. Gen. C.S.A. Antonio Tricarico

**Consiglio di redazione**  
Ten. Gen. medico  
Domenico Mario Monaco  
(Redattore Capo)  
Magg. Gen.me. Claudio De Santis  
C.A. (MD) Cesare Musiari  
C.A. (MD) Vincenzo Martines  
Col. C.S.A. Manlio Carboni  
Col. C.S.A. Ottavio Sarlo

**Capo Ufficio Redazione**  
Ten. Col.me. Aristide Maltecca

**Segreteria**  
Mar. Magg. Cesare Conforti  
Maria Chiara Rocchi  
Francesca Amato

**Direzione e Redazione**  
Via S. Stefano Rotondo, 4 - 00184 Roma  
Tel. 4735/7939  
Tel. int. Policlinico Mil. "Celio" n. 6317

**Amministrazione**  
Ufficio Amministrazioni Speciali  
del Ministero Difesa  
Via Marsala, 104 - 00185 Roma

**Stampa**  
Janusa Editrice - Roma  
Via Venezia, 18 - Tel. 486758 - 4824675

**Spedizione**  
in abbonamento postale  
Gruppo IV - 70%

Autorizzazione del Tribunale  
di Roma al n. 11687 del Registro  
della stampa il 27-7-67

Finito di stampare nel giugno 1994

### SOMMARIO

<b>Gallo O., Scafì M.:</b> <i>Insufficienza respiratoria cronica scompensata: strategia globale di trattamento con ossigeno e correzione degli squilibri acido-basico ed elettrolitico</i> .....	Pag. 115
<b>Pilloni A., Martignoni M.U., Cocchia D., Condò F.:</b> <i>L'unità dento-parodontale: approccio biologico</i> .....	" 126
<b>Zoppini A.:</b> <i>La spondilite anchilosante</i> .....	" 133
<b>Amato V., Fratini L., Molea N., Picariello A., Sbrana C., Calderazzi A.:</b> <i>Lesioni scheletriche da sovraccarico nei paracadutisti: studio su 70 soggetti</i> .....	" 136
<b>Miglioli P.A., Lombardi A., Oliva L., Dean P.:</b> <i>Valutazione degli effetti patologici dell'alta quota: inchiesta epidemiologica in alta Val Senales</i> .....	" 143
<b>De Fulvio M., Stefanone P.V., Villa L.:</b> <i>L'approvvigionamento idrico in occasione di una esercitazione NATO: controllo degli aspetti igienico-sanitari</i> .....	" 146
<b>Nardi M., Retico E., Fabrizi C., Ajello C., Buono F.:</b> <i>Il pneumotorace spontaneo idiopatico del giovane. Nostra esperienza.</i> .....	" 149
<b>Di Muzio L., Meo G.:</b> <i>Valutazioni sulla variabilità della risposta agli antibiotici da parte dello stafilococco aureo isolato in un campione di portatori asintomatici</i> .....	" 154
<b>Olori L., Pierini N., Cannavale V.:</b> <i>Valutazione della stabilità del Buflomedil cloridrato attraverso l'analisi delle impurezze</i> .....	" 161
<b>Raugei A., Vici L., Brigadini R.:</b> <i>Leiomioma della parete vescicale: presentazione di un caso</i> .....	" 167
<b>Florio D., Magnasco A.U., Gandolfo E.:</b> <i>Proposta per una valutazione omogenea dell'idoneità visiva per l'ammissione nei Corpi di Polizia (Arma dei Carabinieri, Guardia di Finanza, Polizia di Stato)</i> .....	" 169
<b>Albertin L., Perruccio P.L., Santoni G.:</b> <i>Radioprotezione: attualità e prospettive nel campo tecnologico farmaceutico</i> .....	" 173
<b>Prosser S., De Filippis C., Miani C.:</b> <i>Valutazione del peggioramento uditivo a lungo termine in lavoratori esposti a rumore</i> ..	" 178
<b>Barbera L., Lumaca A., Ballo R., La Torre A., Barbera M.L.:</b> <i>Prevalenza e aspetti clinici della discromatopsia congenita</i> .....	" 182
<b>Bianco Silvestroni I.:</b> <i>Associazione nazionale per la lotta contro le microcitemie in Italia</i> .....	" 186



<b>De Santis C.: LA PENNA A ZONZO.....</b>	"	193
<b>RECENSIONI DI LIBRI</b>	"	194
<b>RECENSIONI DA RIVISTE E GIORNALI</b>	"	196
<b>SOMMARI DI RIVISTE MEDICO-MILITARI</b> (a cura di D.M. Monaco).....	"	200
<b>NOTIZIARIO:</b>		
Congressi.....	"	206
Notizie tecnico-scientifiche .....	"	215
Notizie militari .....	"	240
<b>TRISTIA .....</b>	"	248

## INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA SCOMPENSATA: STRATEGIA GLOBALE DI TRATTAMENTO CON OSSIGENO E CORREZIONE DEGLI SQUILIBRI ACIDO-BASICO ED ELETTROLITICO

O. Gallo

M. Scafi

Per broncopneumopatia cronica ostruttiva (BOC) intendiamo un insieme di quadri clinici senza limiti ben definiti tra loro, con eziologie diverse, che presentano in comune un'ostruzione cronica e diffusa delle vie aeree.

I singoli quadri clinici sono rappresentati dalla:

- Bronchite cronica;
- Enfisema polmonare;
- Asma bronchiale.

La storia naturale di questa sindrome, dalla comparsa delle prime alterazioni funzionali polmonari sino al decesso, comprende un arco di tempo di circa 25-30 anni.

Gli ultimi anni di questa malattia sono caratterizzati da un progressivo declino della funzionalità respiratoria, da una sempre minor efficacia dei farmaci e dall'insorgenza di episodi di insufficienza respiratoria acuta che si sovrappongono alla malattia cronica in progressivo aggravamento.

I pazienti con BOC configurano due quadri clinici particolari:

I – Pazienti con predominanza della componente bronchitica, sono questi i cosiddetti Bleu-Bloater, blu e gonfi, i quali presentano ipossia con ipercapnia, poliglobulia, ipertensione polmonare. Sono soggetti ad episodi multipli di insufficienza respiratoria acuta nell'arco di diversi anni.

II – I pazienti con predominanza della componente enfisematosa, Pink puffer, rosa e soffianti, presentano invece una funzionalità respiratoria che peggiora progressivamente, mentre le alterazioni dei gas arteriosi compaiono solo in fase tardiva.

Le manifestazioni cliniche dipendono in larga misura dalla malattia di base.

È utile, tuttavia, distinguerle come segue:

*Legate alla Ipossia*

- Cianosi centrale
- Dispnea
- Tachicardia
- Poliglobulia
- Ipertensione polmonare;

*Legate all'Ipercapnia*

- Alterazioni del ritmo respiratorio
- Vasodilatazione sistemica
- Ipertensione endocranica e liquorale
- Sintomi neuropsichici.

Le manifestazioni clinico-funzionali dell'insufficienza respiratoria possono, altresì, essere distinte in due categorie, a seconda dei meccanismi che le determinano. Distinguiamo:

1) Quelle che derivano dalle alterazioni anatomiche prodotte dalla pneumopatia di base:

- aumento delle resistenze delle vie aeree;
- modificazioni dei volumi polmonari;
- alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione;
- ipossiemia.

2) Quelle che rappresentano un meccanismo di adattamento (che, se opportunamente ottimizzato, può prolungare la sopravvivenza:

- poliglobulia;
- vasocostrizione polmonare ipossica;
- aumento della portata cardiaca.

Le alterazioni funzionali della BOC, a seconda della loro gravità, si distinguono in:

- I stadio: è presente solo ipossia;
- II stadio: all'ipossia si aggiunge ipercapnia compensata;
- III stadio: oltre l'ipossia severa vi è ipercapnia scompensata;
- IV stadio: coma ipercapnico.



La valutazione dello stadio è di notevole importanza per la condotta terapeutica, soprattutto per l'ossigeno terapia e per la correzione degli squilibri acido-basico ed elettrolitico.

Occorre tener conto inoltre dell'età, delle condizioni generali e dell'affezione polmonare che ha condotto il paziente all'insufficienza respiratoria. Le eventuali malattie associate quali il diabete, l'ulcera gastrica e le cardio-circolatorie aggravano la prognosi.

## EQUILIBRIO ACIDO-BASICO

La determinazione dell'equilibrio acido-basico e della  $\text{PaO}_2$  è determinante per una corretta terapia.

Esaminiamone i parametri principali:

pH: 7,40 (7,35-7,45) indica il grado di acidità del sangue. È il logaritmo negativo della concentrazione di  $\text{H}^+$  di una soluzione.

	Arterioso	Venoso
Comparto	$\text{PaCO}_2$ 40 (35-45) mmHg	
Respiratorio	$\text{PaO}_2$ 95	40 mmHg
	$\text{SaO}_2$ 96,5%	70%
	$\text{CtO}_2$ 20 ml/100	15 ml/100

Contenuto in  $\text{O}_2$ : rappresenta la reale quantità di  $\text{O}_2$  contenuta nel sangue. In presenza di normali quantità di Hb (15 gr./100 ml) il contenuto di  $\text{O}_2$  nel sistema arterioso è di circa 20 ml/100 ml di sangue. Può essere influenzato dalla concentrazione dell'Hb, dalla  $\text{PO}_2$  e dalla loro capacità di combinarsi.

	$\text{CO}_2$ totale:	24-27 mEq/l bicarbonati, CO libero disciolto, dell'acido carbonico
	Radicali tampone:	48 (46-50) mEq/l: sono tutte le basi combinate: emoglobinati, proteinati, fosfati etc.
Comparto metabolico	Basi eccesso:	0 ( $\pm$ 2,5) eccesso o difetto dei radicali tampone.
	Bicarbonati standard:	26 mEq/l rappresentano i bicarb. che sarebbero presenti se la $\text{PCO}_2$ fosse normale. Una alterazione in + e in - è dovuta a causa metabolica.

Pressione parziale di un gas: viene definita, in una miscela di gas, la quota parte di pressione totale che spetta ad ogni singolo gas in proporzione percentuale rispetto alla sua concentrazione nella miscela.

Per es.: nell'aria, a pressione di 760 mmHg, l' $\text{O}_2$  contenuto in proporzione del 21% ha una press. parziale di:

$$\frac{21 (\text{concentrazione}) \times 760 \text{ press. totale aria}}{100} = 159,6$$

$$\text{per la } \text{CO}_2 \text{ avremo: } \frac{0,03 \times 760}{100} = 0,228$$

## RADICALI TAMPONE

Col termine di tamponi si definiscono quelle sostanze che, in virtù della loro presenza in una soluzione, aumentano la quantità di acido o di base che devono essere aggiunte per modificare il pH di una unità.

I più importanti tamponi ematici sono:

- sistema bicarbonati: acido carbonico;
- emoglobina;
- proteine sieriche;
- sistema fosfato monosodico/fosfato disodico.

Di questi il più importante è il sistema bicarbonati/acido carbonico che interviene più massivamente e più rapidamente per tamponare le variazioni del pH; In condizioni fisiologiche il loro rapporto è di 20 a 1. Importante è mantenere tale rapporto piuttosto che la loro concentrazione assoluta.

Fosfati e proteine costituiscono invece i tamponi intracellulari, più lenti ma non meno importanti dei bicarbonati.

## COMPENSO EXTRARENAL E DELL'ACIDOSI RESPIRATORIA

Nel caso delle variazioni dell'equilibrio Acido-base da eccesso di ac. carbonico, gli eventi principali si possono così riassumere:

- I - Intervento dei tamponi ematici;
- II - Intervento dei tamponi cellulari, la cui disponibilità varia in rapporto alla durata dell'esposizione;
- III - L'aumento della concentrazione idrogenionica

tende ad aumentare la ventilazione polmonare per stimolazione dei centri respiratori con conseguente aumento dell'eliminazione di CO<sub>2</sub>;

IV – Escrezione dell'eccesso di acidi attraverso gli organi emuntori, soprattutto il rene.

## COMPENSO RENALE DELL'ACIDOSI RESPIRATORIA

– Riassorbimento bicarbonato di sodio del filtrato glomerulare;

– Eliminazione di fosfati sotto forma di fosfato acido (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) invece di fosfato alcalino (NaHPO<sub>4</sub>);

– Sintesi dell'ammoniaca (NH<sub>3</sub>) che nell'urina acida, combinandosi con un ione H<sup>+</sup>, si trasforma in ammonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), questo verrà eliminato al posto del Na<sup>+</sup> e del K<sup>+</sup>, i quali saranno riassorbiti.

## L'EQUILIBRIO A-B NELLA PRATICA

Vediamo qualche esempio pratico (tabella 1).

Nel I esempio osserviamo un aumento netto della pCO<sub>2</sub>; poiché la CO<sub>2</sub> è un acido respiratorio avremo una *Acidosi respiratoria*.

Poiché il pH è inferiore a 7,36, l'acidosi è *scompensata* (Tab. 1).

Nel II esempio accanto all'incremento più modesto della PCO<sub>2</sub> si nota un aumento del comparto metabolico (bicarbonati) che riesce a tamponare il pH.

Avremo una acidosi respiratoria *compensata* (Tab. 2).

Nell'esempio successivo osserviamo una discreta diminuzione dei bicarbonati (con basi eccesso negativo).

Parleremo di *acidosi Metabolica*, in quanto ad essere

Tabella 1 – Acidosi respiratoria scompensata

	Valori Attuali	Valori normali
pH	7,24	7,36 – 7,44
pCO <sub>2</sub>	82 mmHg	35 – 45
HCO <sub>3</sub>	34 mEq/l	22 – 26
Basi eccesso	+ 2 mEq/l	+ – 2,5
Bicarbon. Standard	26 mEq/l	22 – 26
Rad. tampone	51 mEq/l	46 – 50
CO <sub>2</sub> totale	36,40 mEq/l	24 – 26

Tabella 2 – Acidosi respiratoria compensata

	Valori Attuali	Valori normali
pH	7,37	7,36 – 7,44
pCO <sub>2</sub>	53 mmHg	35 – 45
HCO <sub>3</sub>	30 mEq/l	22 – 26
Basi eccesso	+ 3,50 mEq/l	+ – 2,5
Bicarbon. Standard	27,5 mEq/l	22 – 26
Rad. tampone	52 mEq/l	46 – 50
CO <sub>2</sub> totale	31,36 mEq/l	24 – 27

alterato è il comparto metabolico.

Questa acidosi è scompensata perché il pH è inferiore a 7,35 (Tab. 3).

Nel secondo esempio la diminuzione dei bicarbonati è più modesta. Avremo sempre una *acidosi metabolica* ma che è compensata dalla pCO<sub>2</sub> che consente al pH di restare nei valori normali (Tab. 4).

Se la pCO<sub>2</sub> diminuisce, il pH ematico tenderà ad aumentare e i bicarbonati ematici a diminuire per correggere la variazione del pH. Ci troviamo di fronte ad un' *Alcalosi respiratoria*. Questa sarà *scompensata*, cioè il pH sarà superiore a 7,45, se la diminuzione

Tabella 3 – Acidosi metabolica scompensata

	Valori Attuali	Valori normali
pH	7,30	7,36 – 7,44
pCO <sub>2</sub>	39 mmHg	35 – 45
HCO <sub>3</sub>	18,20 mEq/l	22 – 26
Basi eccesso	– 7 mEq/l	+ – 2,5
Bicarbon. Standard	18,60 mEq/l	22 – 26
Rad. tampone	40 mEq/l	46 – 50
CO <sub>2</sub> totale	19,30 mEq/l	24 – 27

Tabella 4 – Acidosi metabolica compensata

	Valori Attuali	Valori normali
pH	7,38	7,36 – 7,44
pCO <sub>2</sub>	33 mmHg	35 – 45
HCO <sub>3</sub>	18,50 mEq/l	22 – 26
Basi eccesso	– 5 mEq/l	+ – 2,5
Bicarbon. Standard	20 mEq/l	22 – 26
Rad. tampone	39 mEq/l	46 – 50
CO <sub>2</sub> totale	19,60 mEq/l	24 – 27



(compensatoria) dei bicarbonati non riesce a bilanciare la diminuzione della  $p\text{CO}_2$  (Tab. 5).

Se la perdita dei bicarbonati riuscirà invece a far ciò, l'*alcalosi respiratoria* sarà *compensata* (è questo il caso della Tab. 6).

Infine, nell'esempio della Tab. 7, un aumento dei bicarbonati (o dell'Eccesso Base in positivo) tenderà a far aumentare il pH: *alcalosi*, in questo caso *metabolica*.

Tabella 5 – Alcalosi respiratoria scompensata

	Valori Attuali	Valori normali
pH	7,49	7,36 – 7,44
$p\text{CO}_2$	27 mmHg	35 – 45
$\text{HCO}_3$	23 mEq/l	22 – 26
Basi eccesso	– 1,5 mEq/l	+ – 2,5
Bicarbon. Standard	23 mEq/l	22 – 26
Rad. tampone	46 mEq/l	46 – 50
$\text{CO}_2$ totale	20,30 mEq/l	24 – 27

Tabella 6 – Alcalosi respiratoria compensata

	Valori Attuali	Valori normali
pH	7,42	7,36 – 7,44
$p\text{CO}_2$	33 mmHg	35 – 45
$\text{HCO}_3$	20,50 mEq/l	22 – 26
Basi eccesso	– 2,7 mEq/l	+ – 2,5
Bicarbon. Standard	22 mEq/l	22 – 26
Rad. tampone	43 mEq/l	46 – 50
$\text{CO}_2$ totale	21,50 mEq/l	24 – 27

Tabella 7 – Alcalosi metabolica scompensata

	Valori Attuali	Valori normali
pH	7,55	7,36 – 7,44
$p\text{CO}_2$	38 mmHg	35 – 45
$\text{HCO}_3$	33 mEq/l	22 – 26
Basi eccesso	+ 10 mEq/l	+ – 2,5
Bicarbon. Standard	34 mEq/l	22 – 26
Rad. tampone	59 mEq/l	46 – 50
$\text{CO}_2$ totale	34,10 mEq/l	24 – 27

Anche in tale circostanza vi potrà essere un aumento compensatorio della  $p\text{CO}_2$  (cioè di radicali acidi). Se il movimento compensatorio non riesce, l'*alcalosi metabolica* sarà *scompensata* ( $\text{pH} > 7,45$ ), se l'incremento della  $p\text{CO}_2$  mantiene il pH a valori  $\leq 7,45$ , l'*alcalosi metabolica* verrà detta *compensata* (esempio della Tab. 8).

Tabella 8 – Alcalosi metabolica compensata

	Valori Attuali	Valori normali
pH	7,42	7,36 – 7,44
$p\text{CO}_2$	45 mmHg	35 – 45
$\text{HCO}_3$	29 mEq/l	22 – 26
Basi eccesso	+ 4 mEq/l	+ – 2,5
Bicarbon. Standard	28 mEq/l	22 – 26
Rad. tampone	51 mEq/l	46 – 50
$\text{CO}_2$ totale	30,20 mEq/l	24 – 27

Esistono poi delle forme miste o combinate di acidosi o alcalosi metabolica e respiratoria insieme. In questi casi due noxae patologiche (una d'ordine metabolico ed una respiratoria) si associano nel determinare una diminuzione o un aumento del pH. Ma naturalmente ne risulteranno sempre delle alterazioni molto gravi e scompensate (in quanto, non solo manca la possibilità di un compenso, ma addirittura le due patologie concorrono nello spostare il pH nello stesso senso). È il caso dell'esempio riportato, in cui ad una acidosi respiratoria, la quale tende a far diminuire il pH, si associa un'acidosi metabolica (da insuff. renale o da diabete scompensato) che sposta ulteriormente il pH nello stesso senso.

Acidosi respiratoria e metabolica combinate

	Valori Attuali	Valori normali
pH	7,20	7,36 – 7,44
$p\text{CO}_2$	55 mmHg	35 – 45
$\text{HCO}_3$	20,50 mEq/l	22 – 26
Basi eccesso	– 7,50 mEq/l	$\pm 2,5$
Bicarbon. Standard	18,50 mEq/l	22 – 26
Rad. tampone	40 mEq/l	46 – 50
$\text{CO}_2$ totale	22 mEq/l	24 – 27

## TERAPIA DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

- Ossigenoterapia
- Terapia disostruttiva bronchiale:
  - cortisonici
  - broncodilatatori: xantini,  $B_2$  stimolanti
  - mucolitici, mucoregolatori
  - bronco-aspirazione e lavaggio bronchiale
  - drenaggio posturale
- Antibiotici
- Analettici respiratori
- Riequilibrio acido-base ed elettrolitico
- Terapia emodinamica: salasso, anticoagulanti, diuretici
- Cardiocinetici
- Vasodilatatori

Ci soffermiamo soltanto su alcuni importanti aspetti, quali l'Ossigenoterapia, il riequilibrio acido-base ed elettrolitico e l'uso dei diuretici in corso di Insufficienza Respiratoria Cronica, essendo noti a tutti i principi della terapia disostruttiva bronchiale e cardiocinetica.

## OSSIGENO TERAPIA

Il vero significato terapeutico dell' $O_2$  in patologia respiratoria è stato compreso solo recentemente. L' $O_2$  ha stentato ad affermarsi come "farmaco"; infatti l'ossigeno-terapia è rimasta per anni una modalità terapeutica secondaria, utilizzata in pazienti in stato ormai terminale o quale urgenza in pazienti con patologia acuta respiratoria o no.

La somministrazione indiscriminata di  $O$  non sempre torna utile al paziente, ma sempre è causa di aggravamento delle condizioni respiratorie.

Mentre non vi è problema nelle I.R. solo ipossiemiche, secondarie ad es. a fibrosi polmonare, in cui non esiste ipoventilazione, nelle I.R. al II e III stadio l'incongrua e incontrollata somministrazione di  $O_2$  può indurre gravi alterazioni, quali:

1) - *Ulteriore ipoventilazione*: nell'ipercapnia instauratasi o aggravatasi in breve tempo, i centri respiratori bulbari intossicati dall'eccesso di  $CO_2$  non vengono adeguatamente stimolati, per cui lo stimolo ventilatorio è demandato ai glomi carotidi e aortici sensibili all'ipossiemia.

Una  $O_2$ -terapia, ad elevata concentrazione di  $O_2$ , determina un peggioramento dei pazienti, con accentuazione dei segni di encefalopatia ipercapnica, perché viene meno lo stimolo ipossico.

### Incremento dell'ipoventilazione con erogazione di $O_2$ a basso flusso

M.M., di a. 57

affetto da BOC, pregressa lobectomia superiore dx e toracoplastica omolaterale per tbc polmonare, I.R. al II stadio, CPC

	pH	PacO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>	SaO <sub>2</sub>
All'arrivo:				
respirazione in aria	7,39	66,8	27,8	52,7
Dopo 24 ore di respirazione in $O_2$ al flusso di lt. 1,5, pari al 32% di concentrazione:	7,31	89,6	66,6	89,4

P.O. di a. 74

affetto da BOC, I.R. al II stadio, diabete mellito

	pH	PacO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>	SaO <sub>2</sub>
All'arrivo:				
respirazione in aria	7,39	52,3	48,4	82,8
Dopo 24 ore di respirazione in $O_2$ al flusso di lt. 0,5/m' pari al 24% di concentrazione	7,27	78,4	61,9	86,6

2) - *Danni tossici*, quando la concentrazione di  $O_2$  supera il 60% essi sono:

- Alterazioni della clearance muco-ciliare, con ulteriore ristagno delle secrezioni endobronchiali.
- Edema interstiziale e intra-alveolare.
- Alterazioni dei pneumociti con riduzione della sintesi del surfactante alveolare, e quindi, collasso alveolare, formazione di zone di atelectasia.

- L' $O_2$  terapia si rende necessaria quando la PO scende, a riposo, al di sotto dei 50 mmHg.

Per stabilire in quale concentrazione dovrà essere erogato l' $O$ , ricordiamo ad esempio che con una ventilazione di 10 l/m' si avranno le seguenti concentrazioni:



Erogazione	di	O <sub>2</sub>	di	0,5	l/m'	:	Concentrazione	di	O <sub>2</sub>	del	24%
"	"	"	"	1	"	"	"	"	"	"	28%
"	"	"	"	2	"	"	"	"	"	"	36%
"	"	"	"	3	"	"	"	"	"	"	44%
"	"	"	"	4	"	"	"	"	"	"	52%
"	"	"	"	5	"	"	"	"	"	"	60%

In linea di massima ci si regolerà come segue:

– In *assenza di ipercapnia*, la concentrazione di O<sub>2</sub>, potrà arrivare al 50%, 3 litri/m'.

– Nell'*ipercapnia moderata* (PaCO<sub>2</sub> di 60 mmHg) la concentrazione di O<sub>2</sub> si aggirerà sul 35%, 2 litri/m'.

– In caso di PaCO<sub>2</sub> superiore a 60 mmHg, la concentrazione di O<sub>2</sub> non dovrà superare il 25-30%, 0,5-1 litro/m'.

Se da una parte è importante raggiungere con l'O<sub>2</sub>-terapia una saturazione ottimale per ottenere un apporto costante ai parenchimi nobili, dall'altra vi è il rischio di aggravare l'ipercapnia sino al coma.

L'osservazione che durante il *sonno* notturno si possono raggiungere addirittura livelli di 15-20 mmHg di PaO<sub>2</sub>, considerati, un tempo, assolutamente incompatibili con la vita, ci induce a riconsiderare il livello minimo vitale di ossiemia (vedi fig. 1).

Abbiamo, nella figura, una curva a S italica. Le variazioni della quantità di O<sub>2</sub> legato all'Hb sono minime per modificazioni della PO<sub>2</sub> tra 100 e 70 mmHg. Ciò è dimostrato dall'andamento piatto orizzontale della curva di dissociazione.

- Alla tensione di 90 la saturazione è del 96,5%;
- Alla tensione di 80 la saturazione è del 94,5%;
- Alla tensione di 70 la saturazione è del 92,5%.

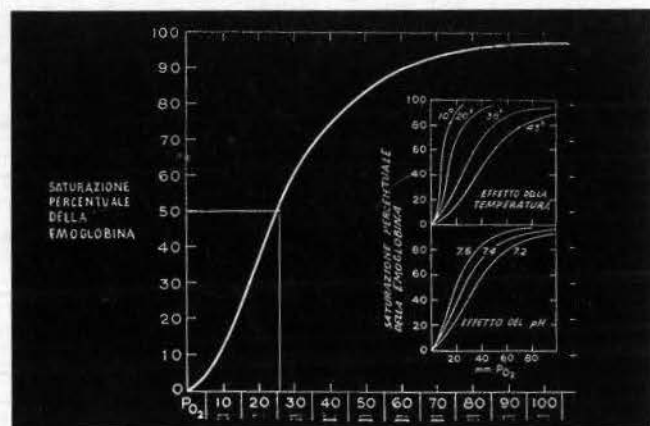


Fig. 1 – Curva di dissociazione dell'HbO

Ciò spiega come sia possibile la vita dell'uomo alle grandi altitudini.

Alle basse tensioni parziali di O<sub>2</sub>, tra 10 e 40 mmHg, la curva è molto ripida per cui vi è una notevole cessione di O<sub>2</sub> ai tessuti. La diminuzione del pH, l'ipercapnia e l'aumento della temperatura determinano un abbassamento dell'affinità dell'Hb per l'O<sub>2</sub> per cui si avrà una maggior cessione di O<sub>2</sub> ai tessuti.

Nell'ipossia, i meccanismi compensatori sono:

- 1 Iperventilazione: ove questa sia possibile.
- 2 Aumento della portata circolatoria con deviazione del flusso ematico verso i tessuti nobili.
- 3 Poliglobulia.
- 4° Variazione dell'affinità dell'Hb per l'O<sub>2</sub>.
- 5 Maggiore estrazione di O dal sangue arterioso da parte dei tessuti.

Erogazione incontrollata di O<sub>2</sub> con peggioramento dello stato clinico

M.F., di a. 50

affetto da BOC, I.R. al III stadio, obesità

pH PaCO<sub>2</sub> PaO<sub>2</sub> SaO<sub>2</sub> Ht

Somministrazione  
di O<sub>2</sub> 2,5/m' = 40%  
di concentrazione.

All'arrico in corsia: 7,30 74,4 52,7 82,8 57%

Dopo 24 ore, nonostante terapia emodinamica (salasso, anticoagulanti) e di-  
sostruttiva bronchiale 7,18 120,4 68,4 91

(Segni di grave encefalopatia ipercapnica con coma di I grado)

Dopo 72 ore:

Somministrazione

di O<sub>2</sub> al flusso di

1. l/m' pari a con-

centrazione del 28% 7,40 57 57 90,1 50%

### G.B. a. 68 BOC

	pH	pCO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	SatO <sub>2</sub>	CtO <sub>2</sub>
Campione Arterioso					
Flusso di O <sub>2</sub> 1 lt/m	7,31	74	46,5	75,7	16,2

Campione Venoso	7,30	74,8	46,7	75,5	16,2
-----------------	------	------	------	------	------

Notare come il Contenuto di O<sub>2</sub> nei due campioni di sangue rimane invariato.

### M.C. a 72 BOC

	pH	pCO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	SatO <sub>2</sub>	CtO <sub>2</sub>
Campione Arterioso	7,30	78,2	57,2	84,8	20,6

Campione Venoso	7,30	79,4	49,5	78,2	19,3
-----------------	------	------	------	------	------

Dopo terapia disostruttiva e cardiocinetica con flusso di O<sub>2</sub> a 2 lt./m'

Campione Arterioso	7,28	86,1	74,4	91,5	23,3
--------------------	------	------	------	------	------

Campione Venoso	7,26	91,5	35,2	54,9	14,1
-----------------	------	------	------	------	------

Notare come la differenza del contenuto in O<sub>2</sub> tra campione arterioso e venoso sia espressione di cessione di O<sub>2</sub> ed utilizzazione da parte dei tessuti.

## RIEQUILIBRIO ACIDO-BASE

Quando l'acidosi, indotta dall'ipercapnia, è in fase di scompenso, per cui il pH del sangue arterioso raggiunge valori inferiori a 7,30, si impone la correzione immediata.

I farmaci in uso sono di due tipi:

– Bicarbonato di Sodio: soluzione ipertonica (30%). La quantità da infondere (espressa in mEq) è indicata, in linea di massima dalla formula:

$0,3 \times \text{kg di peso corporeo} \times (27 - \text{mEq bicarb. attuali})$

L'esperienza ci insegna però, che non esiste una

posologia fissa per cui conviene eseguire una prima infusione a dosaggi ridotti, regolandosi, in seguito, in base ai controlli dell'equilibrio acido-base, fino a raggiungere un pH ottimale.

L'uso del Bicarbonato di Sodio non trova indicazione quando dall'emogasanalisi si rilevi un contenuto alto o normale di HCO pur in presenza di un basso pH; vi è inoltre controindicazione in caso di insufficienza cardiaca ed edemi.

In tali circostanze si ricorrerà alle fleboclisi di:

– THAM (tris-idrossi-metil-amino-metano): questa sostanza dà luogo ad una reazione con il CO<sub>2</sub> ematico, combinandosi con l'acqua ed il sodio e producendo bicarbonati. Ha il vantaggio di non realizzare un apporto supplementare di sodio, di avere azione diuretica osmotica e di riduzione della pressione arteriosa a livello polmonare.

## TERAPIA EMODINAMICA E DIURETICA

Assai di frequente, nei pazienti con I.R. si riscontrano ipervolemia, iperviscosità ematica con poliglobulia ed aumento dell'Ht, tendenza all'aggregazione piastrinica e all'impilamento delle emazie. Per tali motivi nei capillari polmonari la velocità di flusso è notevolmente ridotta, fino all'arresto e alla conseguente possibilità di microtrombosi con ulteriore riduzione della possibilità di scambio dei gas.

Tali alterazioni vanno corrette con salassi ripetuti, seguiti da infusioni di soluzioni macromolecolari (es. Destrano), con controllo quotidiano dell'Ht sino a riportarlo a valori intorno al 50. Vanno associati anticoagulanti e antiaggreganti (aspirina, pentosifillina). Va precisato che non è raro il caso di poliglobulie con Ht normale: trattasi di microcitosi, o viceversa Ht elevato con numero di globuli rossi normali, sono macrociti ossia emazie rigonfie ed edematose.

Dovremo comportarci nel seguente modo:

HT Alto per poliglobulia	vera	:	Salasso	
	apparente	:	G.R. idropinici:	Diuretico
		:	contraz. volume extracellulare	: Liquididi
HT apparentemente Normale per Poliglobulia e aumento volume plasmatico per Poliglobulia e riduzione volume G.R. (microcitemia)			Diuretico	
			+	
			Salasso	
HT Basso per Emodiluizione	vera	:	da più attivo riassorbimento renale diuretico	
	falsa	:	da riduzione della eliminazione renale	



Un problema terapeutico di frequente comparsa in corsi di Insufficienza Respiratoria in fase di scompenso è rappresentato dall'acidosi ipercapnica compensata in eccesso da alcalosi metabolica.

Questa può derivare dalla rapida caduta dell'ipercapnia in seguito a ventilazione meccanica, o all'uso di analettici respiratori, o all'incongrua somministrazione di soluzioni di bicarbonato o ancora all'uso smodato di diuretici alcalinizzanti.

Considerata l'azione ipoventilante, svolta dall'alcalosi metabolica in corso di insufficienza respiratoria, si pone il problema della correzione di tale alcalosi.

A tale scopo l'Acetazolamide, un inibitore dell'anidasi carbonica, rappresenta il farmaco d'elezione.

Questo, infatti, inibendo l'enzima a livello renale provoca ritenzione di ioni H ed eliminazione di Bicarbonati.

A livello ematico osserveremo quindi una diminuzione dei bicarbonati e dei K ioni e contemporaneamente un aumento della concentrazione degli ioni H e del Cl.

	pH	PaCO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>	SaO <sub>2</sub>	BE
All'arrivo: respirazione in aria:	7,30	61	34,7	61,4	+2,3
Dopo 24 ore: respirazione in O <sub>2</sub> al flusso di 1.1/m' pari al 28% di concentrazione:	7,27	89,5	58,6	84,7	+9,7
Dopo 48 ore +12,8	7,28	96,2	59,1	85,4	
Dopo 5 giorni +15,1	7,31	92,7	50,2	80,8	
Notare l'incremento della PaCO <sub>2</sub> e dell'alcalosi metabolica.					
Dopo somministrazione di 250 mg. di Acetazolamide: (O <sub>2</sub> litri 1/m')	7,35	66,5	86,9	94,8	+8
Notare il decremento dell'ipercapnia e il miglioramento della SaO <sub>2</sub>					

Volendo delineare delle linee guida sull'uso dei diuretici in corso di insufficienza respiratoria in fase di scompenso occorre innanzitutto controllare quoti-

dianamente l'equilibrio acido-base ed elettrolitico e regolarsi a seconda che ci si trovi di fronte ad una delle seguenti situazioni:

A) Acidosi respiratoria compensata e non, con assenza di alcalosi metabolica: diuretici alcalinizzanti.

B) Acidosi respiratoria compensata in eccesso da alcalosi metabolica: Diuretici acidificanti (Es. Acetazolamide 250-500 mg./die per un massimo di due giorni).

C) Acidosi respiratoria non compensata da alcalosi metabolica: Diuretici acidificanti+ THAM.

È ovvio che in tutti i casi di alcalosi metabolica dovrà essere somministrato Cloruro di Potassio, preferibilmente in infusione fino alla normalizzazione della potassiemia.

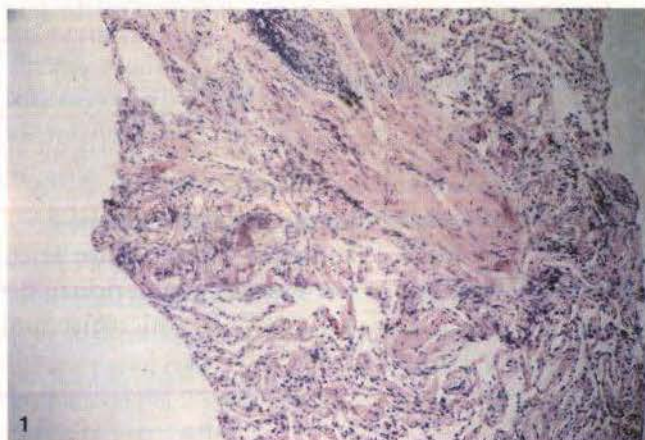
## GLI ELETTROLITI IN CORSO DI ACIDOSI RESPIRATORIA

Sarà utile spendere alcune parole sui movimenti degli elettroliti in corso di disturbi dell'equilibrio acido-base.

In corso di acidosi l'eccesso di H<sup>+</sup> extracellulari viene trasferito all'interno delle cellule con fuoriuscita di ioni K attraverso la membrana cellulare nello spazio extracellulare. Ecco perché gli stati di acidosi si associano ad iperpotassiemia.

Il Cloro ed i Bicarbonati tendono a muoversi in direzioni opposte. Il cloro tende di solito a seguire i movimenti del potassio.

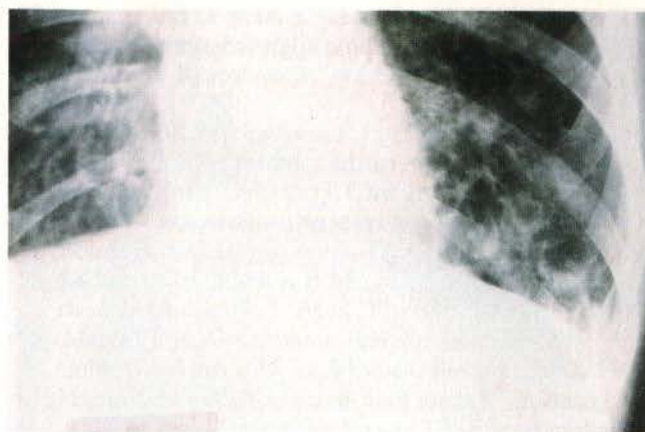
Anche il calcio segue di solito il Potassio risultando maggiormente ionizzato.







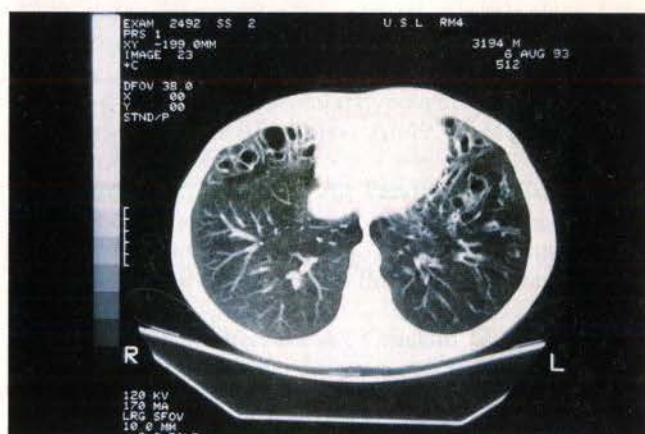
2



4



3



5

1, 2, 3: F. G. 51 anni. Maschio affetto da Sarcoidosi

4, 5: M. C. anni 32. Bronchite cronica bronchiectasica.

	A	B	
pH	7,42	7,41	
pCO <sub>2</sub>	32,6	36,0	mmHg
pO <sub>2</sub>	32,2	61,8	mmHg
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21,6	24,5	mmol/L
O <sub>2</sub> Sat	64,6	91,9	%
O <sub>2</sub> Ct	16,5	22,3	ml/dl
BE	-1,0	+0,0	mmol/L
Hb	18,4	17,5	g/dl

Ipossiemia con normocapnia ben corretta dalla somministrazione di un flusso di litri 2/m'. La diagnosi è stata posta per mezzo di biopsia trans-bronchiale.

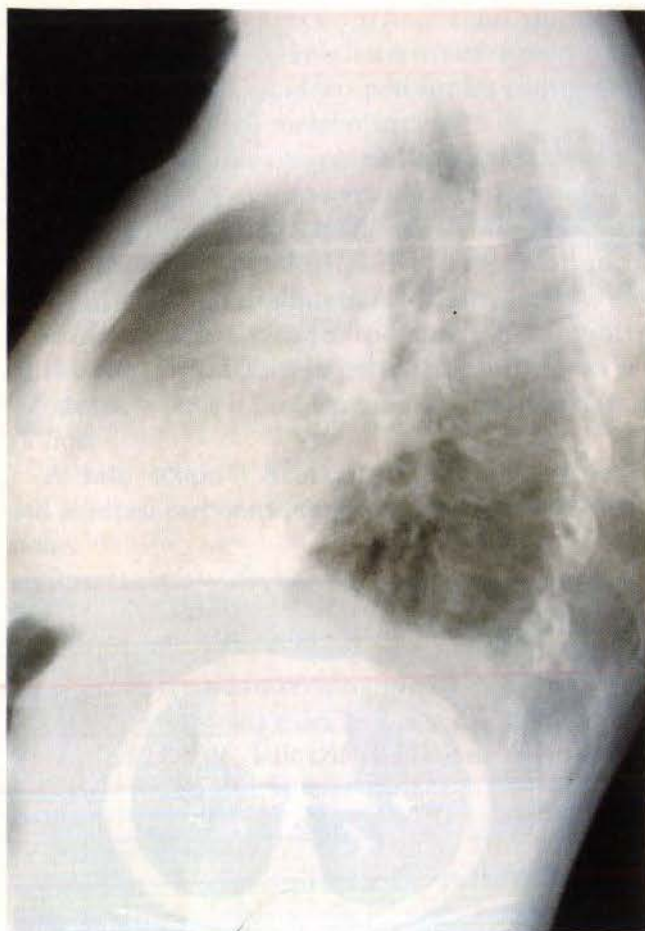
	A	B	
pH	7,30	7,30	
pCO <sub>2</sub>	78,2	79,4	mmHg
pO <sub>2</sub>	57,2	49,5	mmHg
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	39,0	39,7	mmol/L
O <sub>2</sub> Sat	84,4	78,2	%
O <sub>2</sub> Ct	20,6	19,3	ml/dl
BE	+8,9	+9,4	mmol/L
Hb	17,6	17,8	g/dl

Erogazione di O<sub>2</sub> di litri 1/m' pari alla concentrazione del 28%.

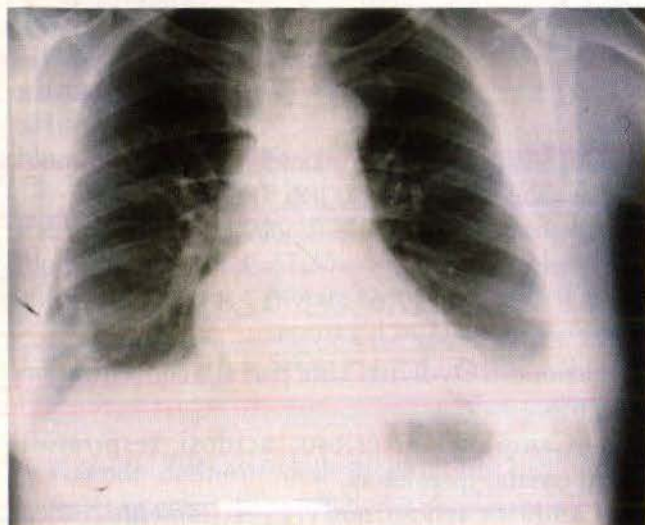
A – Campione arterioso: acidosi respiratoria scompensata, ipossiemia.

B – Campione venoso: non vi è praticamente cessione di O<sub>2</sub> ai tessuti.





6



7



6, 7: P.G. 56 anni. Diabetica. Versamento pleurico bilaterale.

	A		B	C	D
pH	7,46		7,43	7,45	7,36
pCO <sub>2</sub>	29,4	mmHg	29,2	28,6	33,7
pO <sub>2</sub>	48,6	mmHg	66,2	78,5	91,6
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21,1	mmol/L	19,9	20,3	19,6
O <sub>2</sub> Sat	85	%	93,8	96,4	96,9
O <sub>2</sub> Ct	14,5	ml/dl	14,9	15,3	15,5
BE	-0,7	mmol/L	-2,7	-2	-4,3
Hb	12,3	g/dl	11,4	11,5	11,5

A – prelievo in aria, all'ingresso.

B – con flusso di litri 2/m'. pari a una concentrazione del 36% di O<sub>2</sub>

C – con flusso di litri 4/m'. pari a una concentrazione del 52% di O<sub>2</sub>

D – in aria dopo terapia cardiocinetica a diuretica.

**Riassunto.** – Gli Autori descrivono dal punto di vista clinico, fisiologico e fisiopatologico le entità cliniche che compongono nel loro insieme la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva e l'Insufficienza Respiratoria Cronica che ne deriva. Delineano i concetti sul trasporto dell'O<sub>2</sub>, sui parametri dell'equilibrio acido-base. Tracciano le indicazioni all'uso dell'ossigeno-terapia e i benefici che da essa derivano.

**Parole chiave:** Insufficienza respiratoria – Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva-Bronchite cronica – Enfisema polmonare Asma bronchiale-Ossigenoterapia – Terapia dell'Insufficienza Respiratoria.

**Résumé.** – Les Auteurs décrivent, du point de vue clinique, physiologique et physio-pathologique, les conditions qui forment, dans leur ensemble, la Bronchopathie Chronique Obstructive et l'Insuffisance respiratoire Chronique qui en dérive. Ils indiquent les idées à propos du transport de l'oxygène, des paramètres de l'équilibre acide-base. Ils discutent aussi les indications à l'usage de l'oxygénothérapie et les avantages qui en dérivent.

**Summary.** – The Authors describe the conditions building up Chronical Obstructive Broncho-pneumo-pathy and the consequent Chronical Breathing Failure from the clinical,



physiological and pathological point of view. They also outline the rationale about the carriage of oxygen and the parameters of acid-base balance. They finally give indications to the use of oxygen-therapy and the consequent benefits.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Astrup P., Engel K., Severinghaus J.W., Munson E.: «The influence of temperature and pH on the dissociation curve of oxyhemoglobin of human blood». *Scand. J. Clin. Labs. Invest.*, 17, 515, 1968;
- 2) Benesch R.E., Benesch R., YU C.I.: «The oxygenation of hemoglobin in the presence of 2,3 DPG. Effect of temperature, pH, ionic strength, and Hemoglobin concentration». *Biochem.*, 8, 2567, 1963;
- 3) Bernards J.A.: «The regulation of respiration». *Folia Med. Neerl.*, 13, 124, 1970;
- 4) Bertrand A., Janbon F., Callis A. et Milane J.: «Utilisation des diurétiques au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë des bronche-pneumopathies chroniques. A propos d'une étude sur le clopamide, l'acide éthacrynique et l'acétazolamide». *Presse Méd.*, 76, 105-108, 1968;
- 5) Bertrand A., Janbon F., Callis A., Milane J., Prefaut C., Charra B.: «Les troubles électrolytiques au cours des décompensations graves de l'insuffisance respiratoire chronique. L'année en réanimation médicale 1970. Colloques de l'Hospital Claude-Bernard». Flammarion édité, p. 224-231 e p. 264-275;
- 6) Cameron B.F., Lian C.Y., Carvajalino O.J., Roth S., Harkness D.R.: «Regulation of oxygen dissociation by 2,3-diphosphoglycerate in the human erythrocyte, da: Molecular Basis of Biological Activity». Vol. I PAABS. Edited by Gaede K. et al., Academic Press, 1972;
- 7) Capocaccia L., Serra P., Manfredi F., Atkinson K.: «Vedute moderne sul trasporto dell'ossigeno nell'uomo». *La Medicina Internazionale*, 21, 1975;
- 8) Cotev S., Severinghaus J.W.: «The effects of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral tissue  $PO_2$ ». *Anesthesiology*, 29, 471, 1968;
- 9) De Frutos Herranz M., Garcia J.A., Aguado Matorras A.: «Tratamiento de la acidosis hipercapnica con acetazolamida y Tham *Revista Clínica Española*». 138, I, 59-6, 1975;
- 10) Finch C.A., Lenfant C.: «Oxygen transport in man». *N. England J. Med.*, 286, 407, 1972;
- 11) Forster R.E.: «Diffusion of gases». *Handbook of Physiology*, Baltimore, The Williams e Wilkins Co, Sec. III vol. I, p. 839, 1964;
- 12) Fumagalli G., Ferrara A.: «La valutazione dell'ematocrito nella diagnostica e nella terapia pneumologica». Da: *La Patologia Respiratoria*, vol. I, 493-514, Ediz. Med. Scientif., 1978;
- 13) Goldring R.M., Cannon P.J., Heinemann H.O., Fishman A.P.: «Respiratory adjustment to chronic metabolic alkalosis in man». *J. Clin. Invest.*, 47, 488, 1968;
- 14) Gunell-Cara: «La insufficienza respiratoria». Ed. Gaggi, Bologna, 1973;
- 15) La Force R.C., Lewis B.M.: «Diffusional transport in the human lung». *J. Appl. Physiol.*, 28, 291, 1970;
- 16) Maren T.H.: «Carbonic dehydratase: chemistry, physiology and inhibition». *Physiol. Rev.*, 47, 597, 1967;
- 17) Maren T.H., Wadsworth B.C., Yale E.K., Alonso L.G.: «Carbonic dehydratase inhibition. III. Effects of diamox on electrolyte metabolism». *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 95, 277, 1954;
- 18) Musetti A., Rossi F., Rossi-Bernardi L.: «The log  $P_{50}$  and oxygen dissociation curve nomogram for human blood at 37°». In: Mushing W.W., Severinghaus J.W., Tiengo M., Gorini S.: *Physiological basis of anaesthesiology*. Piccin, Padova, 1975;
- 19) Oliva P.B.: «Severe alveolar hypoventilation in a patient with metabolic alkalosis». *Amer. J. Med.*, 52, 817-821, 1972;
- 20) Petrecca L., Checchia A., Pandolfi A., Cruciani G., Chinni V.: «Terapia della grave insufficienza respiratoria cronica: osservazioni di 27 casi in un anno». *Lotta contro la Tubercul. e le mal. Polm. sociali*, anno XLVIII, 3, 1978;
- 21) Petrecca L., Checchia A., Cruciani G., Pandolfi A., Chinni V.: «L'uso dei diuretici nell'insufficienza respiratoria cronica e la regolazione dell'equilibrio acido-base. Alcalosi metabolica in corso di acidosi respiratoria». *La settimana degli Ospedali*, XX, 3, Ed. S.E.R.O.S., 1978;
- 22) Petrecca L., Checchia A., Scarcia S., Petrecca I.: «La terapia dell'insufficienza respiratoria cronica in fase di scompenso». *L'informatore sanitario. Anno X-Trimestre II n. 2*, 1988;
- 23) Petrecca L., Cruciani G.C.: «Il problema dell'ossigenoterapia nell'insufficienza respiratoria». Dalla comunicazione del 29.3.82 alla XXVII Sett. Med. degli Ospedali. *La settimana degli Ospedali*, nov. 1982;
- 24) Singer R.B., Dering R.C., Clark J.K.: «The acute effects in man of a rapid intravenous infusion of hypertonic sodium bicarbonate solution». II. Changes in respiration and output of carbon dioxide. *J. Clin. Invest.*, 35, 245, 1955;
- 25) Wranne B., Woodson R.D., Detter J.C.: «Bohr effect: interaction between  $H^+$ ,  $CO_2$  and 2,3-DPG in fresh and stored blood». *J. Appl. Physiol.*, 37, 849, 1972;



## L'UNITÀ DENTO-PARODONTALE: APPROCCIO BIOLOGICO

Pilloni A.\* Martignoni M.U.\* Cocchia D.\* Condò F.\*

### INTRODUZIONE

#### *Il parodonto*

Il parodonto rappresenta un esempio di unità anatomo-funzionale, costituita da tessuti molli e tessuti duri, del tutto peculiare. Esso consta di quattro entità tissutali distinte che assieme formano il vero e proprio sostegno degli elementi dentali:

1. la *gengiva*: suddivisa in marginale, aderente e papillare, è costituita da epitelio pavimentoso pluristratificato all'esterno, cioè verso la cavità orale, mentre a livello sulculare e giunzionale sono presenti uno strato basale e uno spinoso, con scarsi elementi paracheratosici più superficialmente soltanto per l'epitelio sulculare. Il connettivo sottostante è di tipo fibroelastico con una ricca componente cellulare (fig. 1).

2. l'*osso alveolare "proprio"*: sottile lamina ossea su cui si inseriscono le fibre del legamento. È così chiamato per distinguerlo dall'osso cosiddetto di "supporto", anch'esso come il primo facente parte del processo alveolare e che circonda l'osso alveolare proprio (fig. 2);

3. il *cemento*, a rivestimento della radice subito all'esterno della dentina: esso è di tipo acellulare per i due terzi coronali, cellulare invece nel restante terzo apicale ed a livello delle forcazioni (fig. 2);

4. il *legamento parodontale*: tessuto connettivo denso, le cui fibre collagene, organizzate e distribuite lungo la radice in gruppi funzionali specifici, si inseriscono all'osso ed al cemento (fig. 2);

In condizioni fisiologiche l'omeostasi del parodonto consta principalmente di una continua attività di "eliminazione/sostituzione" di cellule morte (12) e di

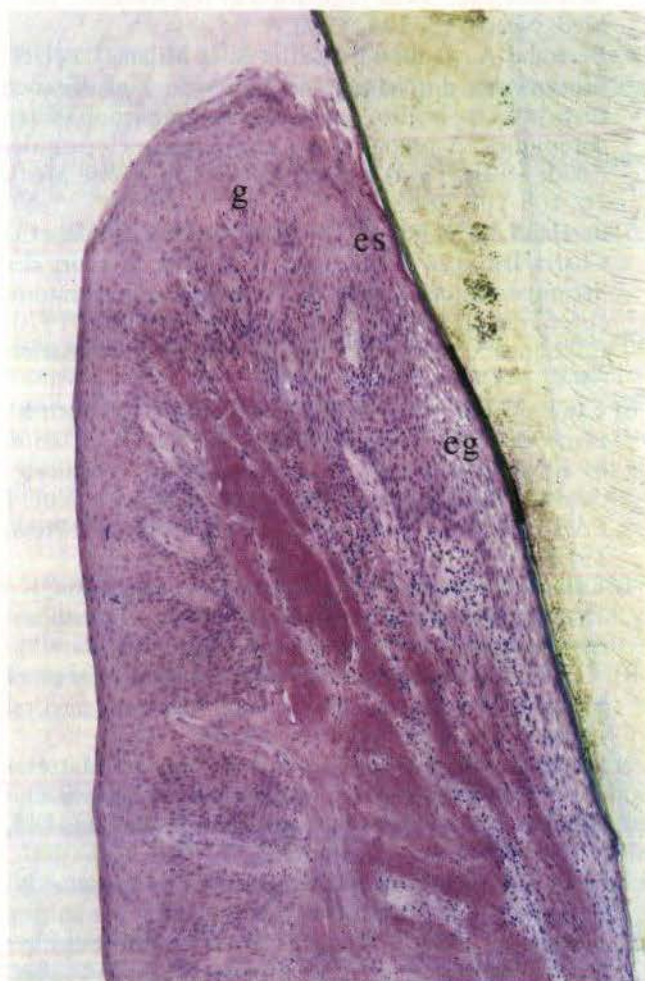


Fig. 1 - Si notano la gengiva marginale (g), l'epitelio sulculare con il connettivo sottostante (es) e l'epitelio giunzionale (eg) in stretto rapporto con il dente. Preparato per usura. Colorazione con Blu di Toluidina. Ingrandimento originale 30 X.



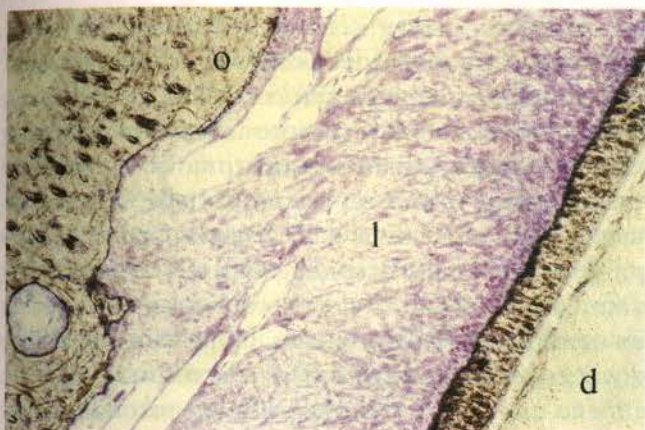


Fig. 2 – Sono ben evidenti il tessuto osseo (o), il legamento (l), il cemento (c) e la dentina radicolare (d). Preparato per usura. Colorazione con Blu di Toluidina-Von Kossa. Ingrandimento originale 60 X.

un “rimodellamento” della matrice extracellulare. I meccanismi coinvolti nella regolazione del turnover cellulare e del rimodellamento di tale matrice non sono, al momento attuale, completamente conosciuti. Le diverse forme di parodontopatia portano alla distruzione di parte o di tutte le componenti del parodonto. Uno degli scopi principali della terapia parodontale è il ripristino dell’integrità delle strutture alterate o andate perdute a causa della malattia. La ricostituzione di tali componenti deve avvenire nella loro propria collocazione, quantità e relazione reciproca – un processo questo che prende il nome di “rigenerazione”.

Per ragioni di completezza è bene definire subito i due termini che spesso, ed a torto, vengono impiegati come sinonimi, secondo il “Glossario della terminologia parodontale” dell’Accademia Americana di Parodontologia (6):

– *Riparazione*: guarigione di una ferita/lesione da parte di un tessuto che non restaura/ripristina l’architettura o la funzione della parte;

– *Rigenerazione*: riproduzione o ricostituzione di una parte perduta o lesionata.

## IL CONCETTO DI “TERAPIA RIGENERATIVA”

Numerosi sono stati gli Autori che si sono prodigati nel “tentativo” di rigenerare il parodonto o parti di esso attraverso l’impiego di svariate e talora com-

plesse tecniche chirurgiche. Tali studi vanno dal semplice “case report” sull’uomo, a più dettagliate analisi istologiche, facendo riferimento a terminologie coniate ad hoc e sempre più in voga anche tra i non addetti ai lavori quali “riattacco”, “nuovo attacco”, “rigenerazione”, o “riempimento osseo”.

La maggior parte di essi, purtroppo, si è dimostrata scarsamente convincente, soprattutto dal punto di vista della loro “riproducibilità”. Nell’ultima decade si è avuto un rinnovato interesse per la ricerca in tema di rigenerazione parodontale e, come si vedrà in seguito, mai come oggi si è vicini ad ipotizzare metodiche cliniche realmente efficaci. Nonostante molte domande rimangano ancora senza una risposta, la ricerca attuale in questo campo ha saputo fornire numerosi ed interessanti spunti (2).

Questo lavoro vuole fornire un quadro generale sulla biologia del parodonto, ponendo in risalto la funzione delle sue componenti e dei suoi elementi cellulari, la loro migrazione e differenziazione ed infine la capacità di tali tipi cellulari a formare i vari tessuti che lo costituiscono.

## LE CELLULE DEL PARODONTO

La popolazione cellulare del “connettivo parodontale” può esser raggruppata in quattro principali categorie: 1) *cellule di sintesi*, 2) *cellule di riassorbimento*, 3) *cellule progenitrici* e, per dirla con Melcher, 4) *cellule di miscelanea* (16).

Le prime, quelle di *sintesi*, comprendono gli osteoblasti, i cementoblasti ed i fibroblasti del legamento. In condizioni fisiologiche gli osteoblasti (fig. 3) sono responsabili della formazione di osso all’interno ed all’esterno dell’alveolo, i cementoblasti del cemento radicolare ed i fibroblasti delle fibre collagene (fig. 4).

La funzione delle cellule di *riassorbimento* è quella di “rimuovere” la matrice extracellulare. Dal momento che l’osso del processo alveolare è in costante rimodellamento, è assai frequente notare zone circoscritte di riassorbimento in cui agiscono gli osteoclasti (fig. 4). Il riassorbimento radicolare, invece, da parte dei cementoclasti e/o odontoclasti è, in condizioni fisiologiche, assai meno frequente. Anche le fibre collagene del legamento sono continuamente sottoposte a rimodellamento e da innumerevoli Autori sono state descritte cellule di tipo macrofagico in





Fig. 3 – Sono evidenti osteoblasti (freccia) e sostanza osteoide (doppia freccia) in fase di mineralizzazione. Preparato allestito come in figura 1. Ingrandimento originale 120 X.

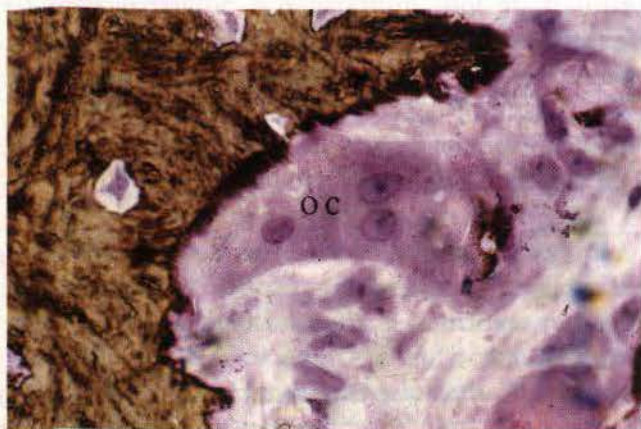


Fig. 4 – È ben evidenziabile l'osteoclasta (oc) con il caratteristico aspetto multinucleato, in intimo rapporto con la superficie ossea. Preparato per usura. Colorazione con Blu di Toluidina. Ingrandimento originale 300 X.

grado di degradare le strutture legamentose (16). I meccanismi che regolano l'apposizione ed il riassorbimento tanto dell'osso quanto del cemento da una parte ed il rimodellamento del legamento dall'altra non sono ancora stati completamente chiariti.

Dal punto di vista della rigenerazione parodontale la popolazione cellulare cosiddetta *progenitrice* ha richiamato l'attenzione di molti ricercatori (5) (11) (13). Come il nome suggerisce, tali cellule possono considerarsi a tutti gli effetti pluripotenti e certa-

mente all'origine degli elementi di sintesi. A causa della morte cellulare o della differenziazione in cellule specifiche (osteoblasti, cementoblasti, fibroblasti), la popolazione cellulare di sintesi necessita in condizioni fisiologiche, di un costante rinnovamento. Non avendo queste ultime capacità mitotiche, il rinnovamento deve dipendere dalla popolazione cellulare progenitrice. I requisiti biologici di tali cellule includono la capacità di dividersi continuamente per il mantenimento della progenie, la quale, a sua volta, dovrà essere in grado di differenziarsi e dar luogo ad almeno uno dei tre elementi cellulari parodontali di sintesi, del cemento, dell'osso o del legamento.

Diversi studi recenti hanno dimostrato come le cellule progenitrici abbiano una localizzazione perivascolare all'interno del legamento parodontale (5, 7, 11, 13). Esperimenti con isotopi radioattivi (11-13) hanno evidenziato come queste cellule si dividano lentamente ma continuamente nella zona perivascolare e che cellule figlie migrino verso il cemento, l'osso o verso altre zone del legamento. Poiché esistono numerosi "canali vascolari" nell'osso alveolare che mettono in comunicazione il compartimento del legamento con il midollo osseo, le summenzionate cellule staminali progenitrici potrebbero originare dal compartimento midollare (14). Tale teoria sembrerebbe supportata da studi in vitro che dimostrano come soltanto cellule ossee se poste in coltura possono dare origine a materiale cemento-simile (17). Quando i tessuti parodontali vengono "lesionati" in condizioni sperimentali, gli elementi progenitori delle zone perivascolari vanno incontro a rapida divisione e presumibilmente suppliscono alla zona lesionata con una popolazione cellulare che sintetizza nuova matrice extracellulare (5, 7). Questa recente scoperta è stata alla base di un rinnovato interesse della ricerca in campo di rigenerazione parodontale.

Le cellule di *miscellanea* nel legamento comprendono tutti i restanti tipi cellulari. Tra queste le cellule che originano dalla guaina epiteliale di Hertwig che si rinvia durante lo sviluppo embrionale della radice. Esse appaiono come un agglomerato o piccole isole di cellule conosciute anche con il nome di "resti epiteliali del Malassez". Il significato clinico di questa entità cellulare, in ambito di rigenerazione tissutale, non è chiaro.

Durante lo sviluppo dei tessuti parodontali, le cellule del sacco follicolare sono separate della dentina



radicolare neoformata dalla guaina epiteliale di Hertwig (3). Dopo alcuni eventi biologici ancor'oggi non chiari, la guaina di Hertwig gradualmente scompare permettendo un contatto diretto tra le cellule del follicolo e la dentina radicolare. Ciò porta alla differenziazione del primo strato di cementoblasti dalle cellule follicolari dando il via alla cementogenesi vera e propria. Con il continuarsi dello sviluppo della radice in direzione apicale e la formazione coordinata del legamento e dell'osso alveolare, l'"apparato di attacco" comprendente fibre del legamento, cemento, ed osso diviene completo.

I meccanismi che sono alla base dello sviluppo dell'apparato di sostegno dei denti sono ben più complicati di quanto sembra. Recenti studi hanno dimostrato come le cellule della guaina epiteliale di Hertwig elaborino una struttura simil-membrana basale interposta tra esse e le dentina neoformata (22). Essa potrebbe essere un deposito di fattori biologici che stimolano la migrazione, l'adesione e la differenziazione cellulare. In genere le membrane basali sono costituite di glicoproteine, laminina e collagene di tipo IV (25). Non è chiaro se il materiale simil-membrana basale tra la guaina di Hertwig e la dentina radicolare neoformata abbia la stessa composizione. La ricerca futura potrà chiarire il ruolo di tali sostanze nel reclutamento delle cellule verso la superficie radicolare e la loro definitiva differenziazione in cellule di sintesi.

Prima di passare a considerare i principi della terapia parodontale è bene chiarire alcuni concetti fondamentali.

In linea generale, durante la rigenerazione del parodonto diversi eventi biologici debbono verificarsi. Questi comprendono la formazione di un *epitelio giunzionale* nella zona più coronale, la formazione di nuovo *cemento* ed *osso alveolare* e, infine, quella di fibre orientate (*legamento*) che fanno da ponte tra la superficie radicolare e l'osso. È difficile stabilire, al momento attuale, se questi eventi debbano o meno verificarsi secondo una sequenza ben precisa ed un ordine, per così dire, di priorità. Dati piuttosto recenti hanno dimostrato come l'epitelio migri verso la superficie radicolare ed in direzione apicale con grande rapidità rispetto alla formazione di nuovo cemento e di legamento parodontale (15). Paradossalmente, se il riformarsi dell'epitelio giunzionale fosse un processo lento e, tra i vari eventi biologici, l'ultimo a verificarsi in modo "naturale", la rigenerazione dei

tessuti parodontali diverrebbe un problema relativamente semplice da risolversi.

## LA TERAPIA STRUMENTALE

È oramai dimostrato come, sia a termine della preparazione iniziale sia a terapia chirurgica ultimata, l'epitelio abbia una forte tendenza a migrare apicalmente dal margine gengivale lungo la superficie radicolare (24). Si viene così a formare un epitelio giunzionale lungo, "attaccato" o "fortemente aderente" alla superficie radicolare ben levigata, dopo soli 7-10 giorni dalla strumentazione. Studi ultrastrutturali hanno evidenziato la netta somiglianza dell'epitelio giunzionale lungo neoformato con il normale e/o fisiologico epitelio giunzionale (9). Sebbene una guarigione di questo tipo può essere associata ad un responso clinico soddisfacente, la restituzione di un attacco connettivale sulla radice precedentemente infetta è sempre preferibile.

L'insuccesso nell'ottenimento di un attacco connettivale dopo la terapia parodontale convenzionale è stato tradizionalmente attribuito alla rapida migrazione apicale dell'epitelio orale (epitelio giunzionale lungo) ed al riformarsi della placca subgengivale sulla superficie radicolare (24). La rapida migrazione apicale dell'epitelio giunzionale previene il contatto con la superficie radicolare di altri elementi cellulari provenienti dal connettivo gengivale, dall'osso, dal cemento e dal legamento, tessuti questi notoriamente "lenti". Queste osservazioni hanno portato gli studiosi a speculare che la rigenerazione di un attacco di tessuto connettivale sarebbe possibile solo se l'epitelio orale venisse "escluso" o se la sua migrazione apicale fosse rallentata (15).

Dopo terapia convenzionale, si può osservare ben poco attacco connettivale al di sotto della porzione più apicale dell'epitelio giunzionale (24), suggerendo che se l'epitelio non fosse migrato apicalmente si sarebbe osservato maggior attacco connettivale neoformato in direzione coronale.

## SPERIMENTAZIONE ED APPLICAZIONE CLINICA

Diversi sono stati i sistemi sperimentali utilizzati, dalla ricerca di base prima e da quella clinica poi, che hanno fornito nel corso degli anni indicazioni e spunti



alla ricerca in tema di rigenerazione. Dai più disparati tipi di innesto d'osso, al "condizionamento" della superficie radicolare per aumentare la quantità e la qualità dell'attacco connettivale. Non ultimo con il "ritardare" la migrazione dell'epitelio orale in senso apicale (utilizzo di barriere fisiche, riassorbibili o meno), nel facilitare quella in senso coronale delle cellule progenitrici presenti nel rimanente legamento parodontale, fino all'utilizzo combinato di entrambi gli approcci (2).

### *Il condizionamento radicolare*

La "parziale demineralizzazione" della superficie radicolare al termine di una buona levigatura è divenuta, tra le metodiche più recenti in termini di ripristino di attacco connettivale, quella che ha suscitato le controversie maggiori tra i ricercatori (21). Con tale approccio, agenti quali l'acido citrico (soluzione satura a pH 1) vengono applicati per via topica sulla superficie radicolare al termine del trattamento strumentale (levigatura radicolare), per un periodo che va dai 30 secondi ai 3 minuti circa, rimanendo la scelta dei "tempi" ancora tema di grandi dibattiti tra gli addetti ai lavori. Nonostante innumerevoli studi preliminari su modelli animali avessero riportato di discreti "guadagni" di ciò che sembrava attacco connettivale (4), altrettante ricerche a lungo termine hanno dimostrato il verificarsi di potenziali complicanze quali il riassorbimento radicolare (26). La demineralizzazione radicolare rimuove lo "smear layer" ed espone le fibre collagene della dentina radicolare o del cemento.

I meccanismi coinvolti sono i seguenti:

- una trama di fibrina si forma sulla superficie radicolare parzialmente demineralizzata;
- la glicoproteina *fibronectina* si lega in modo preferenziale sulla porzione radicolare demineralizzata;
- con il progredire della guarigione nuove fibre collagene, che si dipartono dal lembo mucoso, vanno ad interdigitarsi con quelle appena esposte dalla parziale demineralizzazione di superficie.

Tra le molte possibili spiegazioni è certo comunque che questi tre meccanismi portano ad un ritardo nella migrazione apicale dell'epitelio orale. È importante ricordare che la procedura chirurgica necessita di uno spostamento coronale dei lembi durante la sutura per raggiungere un risultato ottimale. Tutta-

via, nessuno di questi processi biologici è stato dimostrato in maniera convincente.

Il concetto del legame "preferenziale della fibronectina" è assai interessante. Si tratta di una "glicoproteina plasmatica" secreta localmente da determinati tipi cellulari (8, 20). Tra le sue molteplici funzioni, facilita l'adesione delle cellule connettivali ai più diversi substrati biologici. La fibronectina viene espressa in modo prevalente durante lo sviluppo embrionale e durante la guarigione dei tessuti, eventi nei quali la migrazione e la differenziazione cellulare sono le caratteristiche dominanti (8, 20). Dal momento che il legame della fibronectina con la superficie demineralizzata della radice è stato riportato e descritto in maniera piuttosto dettagliata (8), alcuni Studiosi hanno pensato che l'applicazione topica di essa (f. autologa) potesse in qualche modo funzionare come "potenziante" la rigenerazione o quantomeno l'attacco connettivale (23). I risultati purtroppo sono stati piuttosto insoddisfacenti. Poiché la quantità di fibronectina che viene "naturalmente" prodotta durante la guarigione di qualsivoglia ferita o tessuto è di gran lunga superiore a quanta ne sarebbe necessaria per saturare la superficie radicolare demineralizzata (20), il giudizio sull'utilizzo per via topica di questa proteina (da fonte esogena, purificata) è assai discutibile.

Sebbene il concetto della superficie radicolare parzialmente demineralizzata sia interessante, si renderebbero necessari ulteriori studi sui meccanismi biologici coinvolti e sulle potenziali complicazioni quali, appunto, il riassorbimento radicolare.

### *La "rigenerazione guidata"*

Più di recente l'approccio alla stimolazione della migrazione coronale di cellule progenitrici dal legamento parodontale ha acquistato maggiore interesse. In accordo con l'ipotesi di Melcher (15), secondo il quale le cellule progenitrici per la formazione di nuovo attacco connettivale sono situate nel legamento, la rigenerazione del parodonto richiede la stimolazione in senso sia differenziativo che in quello chemiotattico del compartimento cellulare per l'appunto pluri/totipotente. Attraverso un modello animale Gould e collaboratori (5) hanno dimostrato che tali elementi cellulari si differenziano in seguito ad un trauma/ferita.

In modo elegante, Nyman e colleghi (19) più tardi hanno evidenziato come ciò avvenga ancor più rapidamente ed in modo indisturbato se il connettivo e l'epitelio gengivale vengono "esclusi" durante le fasi più precoci della guarigione. Diverso sono stati gli studi su modello animale e sull'uomo che hanno confermato tale ipotesi (2). Si parla cioè di *rigenerazione guidata*, nel senso che, come accennato in precedenza, alcuni elementi progenitori vengono "aiutati" e poi "guidati" dal legamento sulla superficie radicolare. La procedura chirurgica implica l'utilizzo di una barriera fisica biocompatibile posta tra la radice levigata ed il lembo mucoso in modo da creare uno "spazio parodontale" attorno alla superficie radicolare. Tuttavia, poiché a seguito di ulteriori studi si è dimostrato come il bordo apicale di tale barriera ricopra parte dell'osso crestale per diversi millimetri, le cellule che migrano all'interno dello spazio e lungo la radice probabilmente provengono sia dal legamento sia dal tessuto stromale osseo (midollo e/o corticale?) (1, 7). Quale dei due compartimenti sia maggiormente coinvolto è ancora fonte di grossi dibattiti tra gli esperti in materia.

Numerosi sono ancora gli aspetti "tecnici" della rigenerazione guidata che richiedono un chiarimento. Tra questi il tempo in cui la barriera viene lasciata in situ prima della rimozione, e la quantità di legamento che dovrebbe rimanere apicalmente alla superficie levigata. Ricerche preliminari su modelli animali hanno dimostrato come la migrazione cellulare dai compartimenti del legamento e dell'osso verso l'interno della lesione sia ormai completa alla fine della terza settimana, ma anche che la divisione cellulare può proseguire per un tempo ancor più lungo (1, 7). Inoltre, a prescindere dalla quantità di legamento parodontale apicale residuo, soltanto le cellule dei primi 300  $\mu\text{m}$  adiacenti al limite apicale della zona levigata sono in grado di mostrare attività mitotica. Ciò suggerisce che, almeno da un punto di vista strettamente biologico, solo un quantitativo relativamente basso del restante tessuto legamentoso (probabilmente circa 1-2 mm) possiede un numero sufficiente di cellule in grado di proliferare ed eventualmente ripopolare la superficie radicolare levigata.

Sempre in tema di barriera fisica alla migrazione cellulare, si è aperto assai recentemente un nuovo capitolo riguardante le membrane riassorbibili. L'intento è duplice: evitare la seconda chirurgia per la rimozione della membrana e la possibilità che la

stessa, se costituita di materiale organico di tipo "attivo" (collagene, proteine della matrice extracellulare, fattori di crescita ecc.), possa contribuire direttamente alla stimolazione cellulare in senso differenziativo e quindi rigenerativo (27).

A seguito delle innumerevoli ricerche in corso da parte dei gruppi più autorevoli in materia sembrerebbe la membrana riassorbibile, al momento attuale, la vera e propria "matricola" della scienza in parodontologia.

## CONCLUSIONE

Diversi sono gli approcci clinici per riottenere l'integrità delle strutture parodontali andate perdute a seguito della malattia. Nonostante gli innumerevoli dubbi che ancora rimangono, tanto dal punto di vista biologico (quali siano le cellule dal maggior potenziale rigenerativo), quanto da quello clinico (il tempo di mantenimento della barriera fisica, riassorbibile o meno, efficacia o meno della terapia farmacologica ecc.), o se fattori anatomici, quali la morfologia dei difetti ossei, influiscano sul risultato della metodica impiegata, il risultato ottimale è sempre e comunque affidato alla scelta individuale e razionale del clinico. Il futuro sembrerebbe guardare all'associazione di varie metodiche innovative o meno, che vanno dalle tecniche di innesto con la rigenerazione guidata fino all'utilizzo di fattori di crescita.

**Riassunto.** — L'apparato di sostegno dei denti, il parodonto, è una struttura morfofunzionale del cavo orale la cui salvaguardia è importante per il mantenimento stesso degli elementi dentali. Esso si compone di quattro tessuti ben distinti l'uno dall'altro, osso, cemento, legamento e gengiva, che assieme costituiscono un'unità anatomica la cui integrità è di assoluta importanza in terapia odontoiatrica. Questo lavoro vuole essere un richiamo alla biologia di tale struttura, all'analisi dettagliata di tutte le sue componenti in salute e in malattia e, soprattutto, vuole stimolare l'attenzione del clinico sulle diverse possibilità terapeutiche attuali, sulla scelta delle quali egli stesso sarà chiamato ad operare.

**Résumé.** — La structure qui supporte les dents constitue l'ensemble morpho-fonctionnelle de la cavité bucale, dont la sauvegarde est importante pour le maintien même des



éléments dentaires. Elle se compose de quatre tissus bien distincts l'un de l'autre: os – ciment – ligament – gencive. Ils forment tous ensemble une unité anatomique dont l'intégrité est d'une importance fondamentale pour les soins en odontologie. Le présent travail veut remettre en mémoire la biologie de cette structure, se livrer à une analyse détaillée de toutes ses composantes chez les personnes en bonne santé comme chez les malades, mais surtout il veut mobiliser l'attention du clinicien sur les différentes possibilités thérapeutiques actuelles, parmi lesquelles il sera appelé à opérer des choix.

**Summary.** — The supporting apparatus of teeth, the periodontium, is a morpho-functional structure of the oral cavity whose protection is of paramount importance for the maintenance of teeth. It is made of four different tissues, bone, cementum, periodontal ligament and gingiva, that form altogether an anatomical unity whose integrity is extremely important in dental therapy. The Authors describe the biology of the periodontium, analyzing each component in health and disease and, most of all, want to recall the attention of the clinician on the different therapeutical possibilities available to date, having himself the final word on the choice to make.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Aukhil I. and Ighlaut J.: «Periodontal ligament cell kinetics following experimental regenerative procedures». J. Clin. Perio. 15:374, 1988;
- 2) Aukhil I., et al.: «Experimental regeneration of the periodontium». Oral Biol. Med. 1:101;
- 3) Avery J.K.: «Development of root supporting structures». In Avery J.K. (ed): Oral Development and Histology. Baltimore, Williams & Wilkins, p. 93, 1987;
- 4) Crigger M. et al.: «The effect of citric acid application on the healing of experimental furcation defects in dogs». J. Perio. Res., 13:538, 1978;
- 5) Gould T.R.L. et al.: «Migration and division of progenitor cell population in periodontal ligament after wounding». J. Perio. Res., 15:20, 1980;
- 6) Hurt W.C. et al.: «Glossary of periodontic terms». J. Perio., 57 (suppl.): 25, 1986;
- 7) Ighlaut J. et al.: «Progenitor cell kinetics during guided tissue regeneration in experimental periodontal wounds». J. Perio. Res., 23:107, 1988;
- 8) Karp W. et al.: «A comparison of fibronectin and laminin binding to undermineralized and demineralized tooth root surfaces». J. Perio. Res., 21:30, 1986;
- 9) Listgarten M.: «Electron microscopy study of the junction between surgically denuded root surfaces and regenerated periodontal tissues». J. Perio. Res., 7:68, 1972;
- 10) Magnusson I. et al.: «Root resorption following periodontal flap procedures in monkeys». J. Perio. Res., 20:79, 1985;
- 11) McCulloch C.A.G.: «Progenitor cell populations in the periodontal ligament of mice». Anat. Rec., 211:258, 1985;
- 12) McCulloch C.A.G. and Melcher A.H.: «Cell density and cell generation in the periodontal ligament of mice». Am. J. Anat., 167:43, 1983;
- 13) McCulloch C.A.G. and Melcher A.H.: «Cell migration in the periodontal ligament of mice». J. Perio. Res., 18:339, 1983;
- 14) McCulloch C.A.G. et al.: «Paravascular cells in endosteal spaces of alveolar bone contribute to periodontal ligament cell populations». Anat. Rec. 219:233, 1987;
- 15) Melcher A.H.: «On the repair potentials of periodontal tissues». J. Perio., 47:256, 1976;
- 16) Melcher A.H.: «Periodontal ligament». In Bhaskar S.N., (ed.) Orban's Oral Histology and Embryology. St. Louis, CV Mosby, p. 198, 1986;
- 17) Melcher A.H. et al.: «Synthesis of cementum-like tissue *in vitro* by cells cultured from bone: A light and electron microscope study». J. Perio. Res., 21:592, 1986;
- 18) Nyman S. et al.: «The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey». J. Clin. Perio., 9:257, 1982;
- 19) Nyman S. et al.: «New attachment following surgical treatment of human periodontal disease». J. Clin. Perio., 9:290, 1982;
- 20) Pearson B.S. et al.: «Comments on the clinical application of fibronectin in dentistry». J. Dent. Res., 67:515, 1988;
- 21) Selvig J.A. et al.: «Collagen linkage in periodontal connective tissue reattachment. An ultrastructural study in beagle dogs». J. Perio. Res., 59:758, 1988;
- 22) Slavkin H.C. et al.: «Hertwig's epithelial root sheath differentiation and initial cementum and bone formation during long-term organ culture of mouse mandibular first molars using serumless, chemically defined medium». J. Perio. Res., 24:28, 1989;
- 23) Smith B. et al.: «Effects of citric acid and fibronectin and laminin application in treating periodontitis». J. Clin. Perio., 14:296, 1987;
- 24) Stahl S.S.: «Repair potential of the soft tissue-root interface». J. Perio., 48:545, 1977;
- 25) Terranova V.P. and Martin G.R.: «Molecular factors determining gingival tissue interaction with tooth structure». J. Perio. Res., 17:530, 1982;
- 26) Magnusson I. et al.: «Root resorption following periodontal flap procedures in monkeys». J. Perio. Res., 20:79, 1985;
- 27) Dowell P. et al.: «Guided tissue regeneration». Brit. Dent. J. Sept. 7, 125-7, 1991.

## LA SPONDILITE ANCHILOSANTE

A. Zoppini

Il dolore lombare è una affezione molto frequente che finisce per colpire circa i due terzi della popolazione e che, negli individui al di sotto dei 45 anni, è frequentemente causa di invalidità.

Le malattie in grado di provocare un dolore lombare sono molteplici, alcuni lievi guariscono senza lasciare esiti, altre sono di lunga durata ed invalidanti. Tra queste la Spondilite Anchilosante (SA) merita un'attenzione particolare da parte del Medico militare, perché la SA ha la sua maggiore incidenza tra i maschi in età del servizio di leva. Una diagnosi precoce ed una terapia adeguata ne possono limitare grandemente l'invalidità. La SA è il prototipo di un gruppo di malattie con manifestazioni cliniche, patologiche, aspetti radiologici e fattori di predisposizione genetica comune. La SA è una malattia infiammatoria cronica ad eziologia sconosciuta, che colpisce primariamente la colonna vertebrale ed ha come lesione caratteristica l'impegno delle articolazioni sacro-iliache, ma può anche accompagnarsi ad artriti periferiche, iridocicliti, tendiniti e, tardivamente, a lesioni aortiche, cardiache e polmonari. Alla base della malattia, che frequentemente presenta una forte aggregazione familiare, con presenza dell'HLA B27 nel 90% dei malati, vi è una lesione flogistica nel punto di inserzione dei legamenti e della capsula articolare all'osso (entesopatia), che porta alla fibrosi e all'ossificazione.

L'entesopatia spiega i reperti tipici della SA: sindesmofiti, vertebra quadrata, disciti, tendiniti, periostiti, ecc.

La malattia, che ha una lieve prevalenza nel sesso maschile, colpisce caratteristicamente i giovani adulti con un picco di incidenza tra i 20 e i 30 anni, può esordire interessando la colonna vertebrale o le articolazioni periferiche.

L'esordio centrale è il più frequente e si manifesta con dolore lombo-sacrale di tipo infiammatorio

(più accentuato di notte) e rigidità mattutina che migliora con l'esercizio. Questi due caratteri servono a differenziare la malattia dalla lombalgia da affezioni degenerative della colonna, il cui dolore rimette con il riposo notturno e peggiora con i movimenti. Il dolore nella SA può essere irradiato alle natiche e alla faccia posteriore delle cosce, può essere uni o bilaterale o alternante e non si accompagna a deficit neurologici. Al dolore si associa, a causa di uno spasmo muscolare diffuso che provoca la perdita della lordosi lombare, una riduzione dei movimenti del tratto lombare della colonna nei tre piani. Caratteristico è l'appiattimento del tratto lombare nella flessione anteriore del tronco (fig. 1).

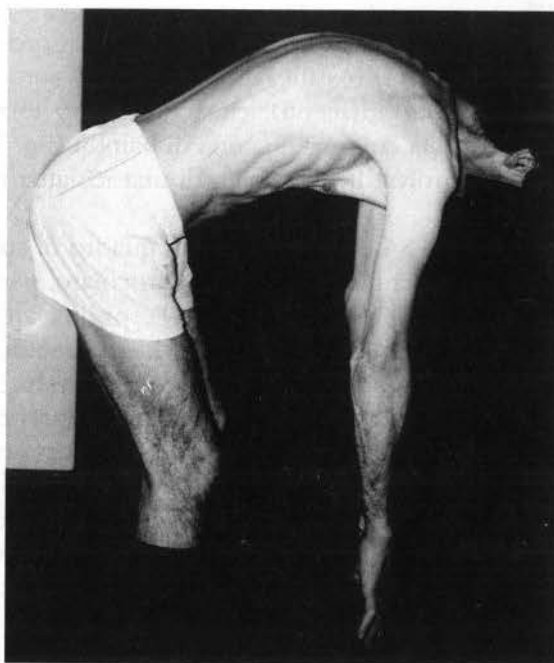


Fig. 1 - Nella flessione anteriore del tronco il tratto lombare della colonna è piatto invece che convesso.



Successivamente si riduce anche l'espansione toracica al di sotto dei 2,5 cm a livello del quarto spazio intercostale ed infine compaiono forti limitazioni nei movimenti del tratto cervicale della colonna. In uno stadio avanzato il tronco diventa completamente rigido come quello di un albero, con una cifosi alta, il tratto lombare appianato ed il collo proiettato in avanti ed in basso (atteggiamento a Z o dello sciatore). La presenza di una sacroileite radiologica è la condizione indispensabile per porre diagnosi di SA (fig. 2).



Fig. 2 - Sacroileite: i bordi delle articolazioni sacro-iliache presentano erosioni e l'osso sottostante è sclerotico.

Altro segno evocatore della malattia è la presenza dei sindesmofiti (ossificazioni a decorso verticale tra due vertebre adiacenti), che compaiono inizialmente mentre la colonna a canna di bambù (fig. 3) è l'immagine tardiva, irreversibile, di una malattia non più curabile.

Quando la SA esordisce con un quadro di sofferenza periferico, questo può essere articolare, periarticolare o viscerale. Nel 20% dei casi l'esordio è articolare periferico con mono o oligoartriti asimmetriche, generalmente degli arti inferiori; raramente si ha l'interessamento delle piccole articolazioni periferiche; nel decorso circa 1/3 dei casi presenta l'interessamento delle articolazioni dei cingoli scapolare e pelvico (SA rizomelica). L'interessamento articolare periferico a volte precede anche di molto tempo l'interessamento centrale. La localizzazione periarticolare è rappresentata da tendiniti e fasciti, periostiti (talalgia, dolori costrittivi al torace, ecc.). L'interessamento viscerale è rappresentato solo a volte dalla preminenza dei sintomi generali (astenia, disappetenza, dimagrimento,



Fig. 3 - Colonna a canna di bambù.

febricola, ecc.). A volte l'inizio della malattia è contrassegnato da una uveite; a tale proposito ricordiamo che in un quarto dei casi l'uveite si accompagna a SA.

Come complicazioni viscerali tardive, ma rare, ricordiamo infine la fibrosi degli apici polmonari con lesioni cistiche e possibile infezione da *Aspergillus*, l'insufficienza aortica e disturbi di conduzione A-V (8,5% di malati con necessità di pacemakers ha una sacroileite!) ed infine una amiloidosi di tipo secondario.

Nella donna la SA si presenta con un quadro centrale meno grave, meno evolutivo, ma con un maggiore impegno periferico per cui la diagnosi è spesso misconosciuta. Anche la forma giovanile della SA è di difficile diagnosi per l'inizio periferico nelle grandi articolazioni degli arti inferiori e per la discrezione dei segni di sacroileite che compare radiologicamente solo dopo i 17 anni.

La diagnosi della SA è essenzialmente clinico-radiologica, infatti il laboratorio non fornisce elementi specifici. Solamente gli indici bioumorali di flogosi possono essere utili per seguire l'evolutive della malattia ed in particolare la proteina C-reattiva può risultare elevata anche quando la VES risulti nei limiti della norma. La SA può essere associata a malattie infiammatorie intestinali (colite ulcerosa, M. di Crohn, M. di Whipple), al M. di Behçet, alla psoriasi artropatica, al-

le artriti reattive, alla S. di Reiter. La diagnosi delle singole forme è basata sul reperto della patologia associata (intestinale, vascolare, cutanea o alla precessione di un processo infiammatorio). Queste malattie costituiscono il gruppo delle spondiloartriti.

La terapia della SA è complessa e difficile ed il suo successo è legato esclusivamente ad un precoce trattamento del malato, prima che ossificazioni ed anchilosi rendano vano ogni intervento terapeutico (importanza della diagnosi precoce!). La terapia della SA è basata sull'educazione del malato; sul controllo del dolore e sulla soppressione dell'infiammazione con

l'impiego di FANS (mai i cortisonici che aumentano la già notevole osteoporosi vertebrale e che sono meno efficaci dei FANS nel controllare i dolori); sulla prevenzione delle deformità (terapia fisica, postura, esercizi regolari, nuoto); su provvedimenti di ordine generale (riabilitazione, prevenzione dei traumi, evitare il fumo, ecc.); sul trattamento dell'uveite anteriore acuta e delle altre manifestazioni extra-articolari; sulla correzione chirurgica delle deformità. La radioterapia, in passato frequentemente utilizzata, deve essere bandita dalla terapia della SA perché provoca una aumentata incidenza di affezioni maligne.



## LESIONI SCHELETRICHE DA SOVRACCARICO NEI PARACADUTISTI: STUDIO SU 70 SOGGETTI

V. Amato\*

L. Fratini\*\*

N. Molea\*\*

A. Picariello\*\*\*

C. Sbrana\*\*

A. Calderazzi\*\*

### INTRODUZIONE

Il paracadutismo, dal tempo della sua nascita in Europa nei primi anni del secolo, ha visto il numero dei praticanti moltiplicarsi non solo nel Vecchio Continente ma anche, e soprattutto, in America, dove si calcola che 20 milioni di persone abbiano compiuto almeno un lancio col paracadute durante la loro vita (4).

L'introduzione di mezzi sempre più sofisticati e scevri da malfunzionamento, le rigide norme che disciplinano l'attività degli istruttori e le metodiche di allenamento hanno reso il paracadutismo molto sicuro: alcune statistiche riportano valori di mortalità dell'ordine dello 0.005% e di lesività dello 0.7% (2, 4, 7).

Sebbene il rischio di incidenti lesivi sia presente in tutte le fasi (urti contro la carlinga dell'aereo al momento del lancio, collisione tra paracadutisti durante la discesa, danni da scorretta posizione del corpo al momento dell'apertura), è durante la fase di atterraggio, ed in media nel 5% dei lanci, che avviene il 90% delle lesioni (1), rappresentate principalmente da distorsioni e fratture a carico degli arti inferiori (tipica è la frattura a spirale della tibia nell'atterraggio in rotazione) (6).

Tuttavia alcuni AA (1) ritengono che molte delle lesioni meniscali e ligamentose del ginocchio riscontrate nei paracadutisti siano da attribuire allo stress articolare da abduzione, causata dallo shock di apertura, soprattutto in caso di non idonea posizione del corpo.

I traumi della caviglia sono i più frequenti durante la fase di atterraggio: una statistica (4) riporta valori di lesività del 57%, prendendo in considerazione solo fratture e lussazioni.

Una lesione traumatica "tipica" del paracadutismo era la doppia frattura del terzo inferiore del perone e del labbro posteriore della tibia; molto frequente prima dell'avvento della tecnica di atterraggio a piedi uniti, è divenuta sempre più rara ed è stata sostituita dalla frattura del terzo superiore della fibula. Questa è stata anche definita "frattura silente" poiché spesso il soggetto non mostra che pochi o nessun sintomo al momento del verificarsi della lesione, e solo dopo alcuni giorni accusa modesti dolori alla regione laterale della gamba (3).

Dai dati riportati in letteratura (5) emerge la constatazione che i rischi di lesività sono più elevati nel paracadutismo militare che in quello sportivo. I paracadutisti militari infatti saltano a più modeste altitudini da aerei che viaggiano a più elevata velocità, di solito in gruppo, portando più equipaggiamento, con condizioni atmosferiche le più varie ed atterrando su ogni sorta di terreno. Nonostante tutto, poiché la maggior parte delle lesioni si verifica durante la fase di contatto col terreno, e poiché la tecnica di atterraggio è la stessa di quella utilizzata nel paracadutismo sportivo, le considerazioni relative a meccanismi di induzione del danno e lesioni possono considerarsi valide per entrambe le popolazioni (4).

### MATERIALI E METODI

È stata revisionata una serie di indagini radiologiche eseguite durante l'anno 1987 su 70 paracadutisti appartenenti alla Scuola Militare Italiana di Paracadutismo (SMIPAR) con sede a Pisa.

I soggetti erano stati scelti fra il personale appartenente alla SMIPAR in maniera casuale, senza operare alcuna preselezione in base alla presenza di patolo-

già concernente l'apparato osteoarticolare, in merito alla quale è stata comunque rilevata l'anamnesi per ogni soggetto.

L'indagine è stata condotta utilizzando una procedura standardizzata di lettura dei radiogrammi, che è stata eseguita da due radiologi separatamente secondo le modalità dello studio in doppio.

Sono stati studiati, con metodiche radiologiche convenzionali, il rachide cervicale, le ginocchia e le articolazioni tibiotarsiche, eseguendo le classiche proiezioni previste per le singole regioni; i lettori hanno quindi analizzato, seguendo una tabella di refertazione, alcune alterazioni radiologiche, esprimendo per ognuna di esse un giudizio positivo o negativo in merito alla loro presenza nel radiogramma (Tabella 1).

La scelta dei distretti e dei parametri relativi è stata effettuata sulla base di considerazioni tecniche e fisiopatologiche, cui si è già fatto cenno in precedenza. Infatti, anche qualora l'atterraggio sia effettuato nelle migliori condizioni possibili (ottima tecnica di esecuzione, condizioni metereologiche e terreno favorevoli), l'articolazione tibio-tarsica è la regione che assorbe primariamente il carico di decelerazione cui è sottoposto il paracadutista; non si deve sottovalutare, inoltre, lo stress sopportato dall'articolazione durante il periodo di preparazione tecnica ed atletica. Le stesse considerazioni valgono per il ginocchio, il quale è inoltre sottoposto ad un ulteriore sovraccarico da abduzione forzata durante lo shock di apertura del paracadute; quest'ultimo fattore potrebbe essere in grado di determinare uno stress anche a livello del rachide cervicale. Il rachide subisce, in aggiunta, violente sollecitazioni al momento dell'atterraggio, soprattutto se questo è effettuato in stazione eretta con muscolatura contratta.

I parametri scelti per lo studio di ogni distretto sono rappresentati da quei segni che fanno parte dei quadri iconografici più spesso evidenziabili nelle artropatie degenerative.

Nella nostra indagine i soggetti avevano un'età compresa tra 20 e 57 anni, con una media di 33, svolgevano l'attività del paracadutismo da un minimo di 2 anni ad un massimo di 36, ed avevano compiuto da 20 a 3000 lanci.

La popolazione della nostra casistica è stata quindi suddivisa in gruppi sulla base del numero di lanci effettuati, degli anni di attività svolti e dell'età anagrafica, al fine di trovare una correlazione fra questi parametri e l'incidenza di patologia nei distretti esaminati (Tabella 3, 4, 5).

## RISULTATI E DISCUSSIONI

Nel complesso, fra i 70 soggetti esaminati si sono riscontrate lesioni al rachide cervicale in 48 (68,5%), al ginocchio in 28 (40%) ed alla tibio-tarsica in 25 (35,7%). I soggetti positivi erano in totale 59 (84,3%); in 20 casi le lesioni erano presenti in un solo distretto, in 24 lo erano in due ed in 11 in tutti e tre i distretti. Le lesioni rilevate erano presenti in soggetti asintomatici, che tuttavia dichiaravano in anamnesi le patologie riportate in Tabella 2.

Il distretto nel quale si evidenzia una più precoce comparsa di patologia è quello cervicale, che già nei primi 6 anni di attività, con un'età media di 25 anni, mostra il 43,7% di casi positivi, con altissima frequenza di rigidità ed uncoartrosi (85,7%), nonché osteofitosi e calcificazioni ligamentose (Fig. 1, 2).

Questo risultato è da mettere probabilmente in relazione allo shock di apertura: infatti questo provo-

*Tabella 1 – Lesioni prese in esame per la valutazione dei radiogrammi*

Rachide cervicale	Ginocchio	Tibio-tarsica
Rigidità	Osteofitosi	Riduzione rima articol.
Uncoartrosi	Riduzione rima artic.	Diastasi pinza
Discopatia	Corpi liberi	Sclerosi subcondrale
Osteofitosi	Aumento spine	Osteofitosi
Calcificazioni ligam.	Sclerosi subcondrale	Calcificazioni ligam.
Riduzione altezza corpo vertebrale		



*Tabella 2 – Alterazioni patologiche rilevate all'anamnesi dei soggetti esaminati, riferite alla totalità della popolazione e ai soli soggetti risultati positivi (in parentesi le percentuali relative)*

Lesione	Totale soggetti		Soggetti positivi	
Distorsioni caviglia	19	(27)	13	(22)
Distorsioni ginocchio	15	(21)	8	(13.5)
Rachialgie	7	(10)	7	(11.8)
Gonalgie	1	(1.4)	1	(1.6)
Frattura malleolare	10	(14.2)	9	(15.2)
Frattura vertebrale	2 (1 schiacc.)	(2.8)	1 (schiacc.)	(1.6)
Frattura femorale	1	(1.4)	1	(1.6)
Frattura tibiale	1	(1.4)	1	(1.6)
Frattura peroneale	1	(1.4)	1	(1.6)
Frattura rotulea	1	(1.4)	–	



Fig. 1 – Soggetto di 46 anni, in attività da 25 con 500 lanci. Il radiogramma del rachide in LL mostra la scomparsa della fisiologica curvatura lordotica, con riduzione generalizzata degli spazi intervertebrali, spondilosi osteofitica ed evidenti calcificazioni ligamentose e delle parti molli.



Fig. 2 – Stesso caso della figura precedente. Nel radiogramma in AP si nota l'accentuato quadro uncoartrosico.

Tabella 3 – Popolazione suddivisa in base al n. di lanci effettuati

N. lanci	20-140	141-200	201-350	351-3000
N. soggetti	15	20	21	14
Età media	26.4	27.5	36.1	48.3
Anni paracadutismo	5.4	8.2	15.9	23
<i>Rachide cervicale</i>				
N. positivi	7 (46.6)	15 (75)	13 (61.9)	13 (92.8)
Rigidità	6 (85.7)	9 (60)	11 (84.6)	9 (69.2)
Uncoartrosi	7 (100)	11 (73.3)	12 (92.3)	12 (92.3)
Discopatia	3 (42.8)	3 (20)	7 (53.8)	5 (38.4)
Oseofitosi	2 (28.6)	5 (33.3)	9 (69.2)	6 (46.1)
Calcific. ligamenti	1 (14.3)	2 (13.3)	4 (30.7)	4 (30.7)
Riduz. alt. corpo vert.	3 (42.8)	5 (33.3)	7 (53.8)	6 (46.1)
<i>Ginocchio</i>				
N. positivi	3 (20)	7 (35)	8 (38.1)	10 (71.4)
Osteofitosi	2 (66.6)	5 (71.4)	6 (75)	7 (70)
Riduzione rima artic.	2 (66.6)	2 (28.5)	6 (75)	5 (50)
Corpi liberi	1 (33.3)	2 (28.5)	2 (28.5)	2 (20)
Aumento spine	1 (33.3)	5 (71.4)	8 (100)	7 (70)
Sclerosi subcondrale	3 (100)	4 (57.1)	6 (75)	7 (70)
<i>Art. tibio-tarsica</i>				
N. positivi	3 (20)	4 (20)	9 (42.8)	9 (64.2)
Riduzione rima artic.	2 (66.6)	1 (25)	6 (66.6)	6 (66.6)
Diastasi pinza	1 (33.3)	—	2 (22.2)	2 (22.2)
Sclerosi subcondrale	2 (66.6)	1 (25)	5 (55.5)	6 (66.6)
Osteofitosi	2 (66.6)	3 (75)	8 (88.8)	8 (88.8)
Calcific. ligamenti	1 (33.3)	2 (50)	4 (44.4)	2 (22.2)

ca uno stress significativo a carico del rachide cervicale, analogo probabilmente al colpo di frusta della traumatologia classica, mentre le forze di decelerazione che si instaurano al momento dell'atterraggio si esercitano principalmente sul rachide lombare, oltre che sulle articolazioni degli arti inferiori.

Per quanto concerne queste ultime, l'aumento dei casi positivi è significativamente correlabile con l'entità complessiva dell'attività paracadutistica svolta, mostrando la stessa distribuzione nei gruppi di ripartizione basati sul numero di lanci, sugli anni di attività e sull'età anagrafica.

In particolare per il ginocchio è da segnalare il progressivo incremento del riscontro di osteofitosi ed ipertrofia delle spine tibiali (Fig. 3), che costituiscono la naturale evoluzione del processo degenerativo lega-



Fig. 3 – Stesso caso della figura precedente. Radiogramma del ginocchio che mostra aumento in altezza delle spine tibiali e accentuata sclerosi subcondrale.



Tabella 4 – Popolazione suddivisa in base agli anni di attività paracadutistica (in parentesi le percentuali relative)

Anni paracadutismo	0-6	7-11	12-20	21-36
N. soggetti	16	22	18	14
Età media	24.8	28.2	34.8	47.3
Media lanci	111	187	326	798
<i>Rachide cervicale</i>				
N. positivi	7 (43.7)	14 (63.6)	13 (72.2)	14 (100)
Rigidità	5 (71.4)	9 (64.2)	11 (84.6)	10 (71.4)
Uncoartrosi	6 (85.7)	10 (71.4)	12 (92.3)	14 (100)
Discopatia	1 (14.2)	6 (42.8)	5 (38.4)	6 (42.8)
Osteofitosi	1 (14.2)	6 (42.8)	6 (46.1)	9 (64.3)
Calcific. ligamenti	1 (14.2)	2 (14.3)	3 (23.1)	5 (35.7)
Riduz. alt. corpo vert.	2 (28.5)	5 (35.7)	6 (46.1)	7 (50)
<i>Ginocchio</i>				
N. positivi	2 (12.5)	7 (31.8)	9 (50)	10 (71.4)
Osteofitosi	–	6 (85.7)	7 (77.7)	8 (80)
Riduzione rima artic.	1 (50)	3 (42.8)	6 (66.6)	5 (50)
Corpi liberi	–	3 (42.8)	2 (22.2)	2 (20)
Aumento spine	1 (50)	5 (71.4)	7 (77.7)	8 (80)
Sclerosi subcondrale	1 (50)	5 (71.4)	7 (77.7)	7 (70)
<i>Art. tibio-tarsica</i>				
N. positivi	4 (25)	4 (18.1)	7 (38.8)	10 (71.4)
Riduzione rima artic.	3 (75)	1 (25)	3 (42.8)	8 (80)
Diastasi pinza	1 (25)	1 (25)	–	3 (30)
Sclerosi subcondrale	1 (25)	2 (50)	4 (57.1)	7 (70)
Osteofitosi	3 (75)	4 (100)	5 (71.4)	9 (90)
Calcific. ligamenti	2 (50)	2 (50)	1 (14.2)	4 (40)

to al sovraccarico dell'articolazione. L'incidenza di queste alterazioni, raggiunta dopo 20 anni di attività, è pari all'80%, un valore difficilmente riscontrabile in soggetti che non abbiano praticato una costante ed intensa attività fisica; ciò sembra avvalorare una possibile correlazione con gli effetti di sollecitazioni ripetute nel tempo.

Anche nell'articolazione tibio-tarsica l'osteofitosi spicca per l'incidenza, raggiungendo il 90% nel gruppo di paracadutisti con oltre 20 anni di attività (Tab. 4).

Per quanto riguarda i meccanismi chiamati in causa nel determinismo della lesione, facendo riferimento alle considerazioni tecniche e fisiopatologiche delle quali abbiamo discusso in precedenza, appare confermata la correlazione, già segnalata in letteratu-

ra, tra le forze che nascono al momento dell'atterraggio e le alterazioni a carico dell'articolazione tibio-tarsica e del ginocchio. Per quest'ultimo sembra essere importante anche il trauma causato dall'abduzione forzata che si verifica al momento dell'apertura del paracadute, soprattutto in caso di non corretto atteggiamento corporeo.

## CONCLUSIONI

Una constatazione, emersa durante l'esecuzione di questo studio, riguarda i limiti che la radiologia tradizionale mostra nella valutazione dell'entità del danno.

La refertazione è stata infatti di tipo qualitativo ma, anche qualora fossero stati utilizzati parametri più stret-

Tabella 5 – Popolazione suddivisa in base all'età anagrafica (in parentesi le percentuali relative)

Età	20-26	27-31	32-41	42-57
N. soggetti	18	22	15	15
Anni paracadutismo	5.4	8.5	15	26
Media lanci	144	181	324	768
<i>Rachide cervicale</i>				
N. positivi	10 (55.5)	11 (50)	13 (86.6)	14 (93.3)
Rigidità	7 (70)	7 (63.6)	11 (84.6)	10 (71.4)
Uncoartrosi	10 (100)	7 (63.6)	12 (92.3)	14 (100)
Discopatia	2 (20)	5 (45.4)	5 (38.4)	6 (42.8)
Osteofitosi	2 (20)	4 (36.3)	7 (53.8)	9 (64.3)
Calcific. ligamenti	2 (20)	1 (9.1)	3 (23.1)	5 (35.7)
Riduz. alt. corpo vert.	3 (30)	5 (45.4)	6 (46.1)	7 (50)
<i>Ginocchio</i>				
N. positivi	3 (16.6)	7 (31.8)	7 (46.6)	11 (73.3)
Osteofitosi	1 (33.3)	6 (85.7)	5 (71.4)	8 (72.7)
Riduzione rima artic.	1 (33.3)	4 (57.1)	4 (57.1)	6 (54.5)
Corpi liberi	– –	4 (57.1)	1 (14.2)	2 (18.2)
Aumento spine	2 (66.6)	5 (71.4)	5 (71.4)	9 (81.8)
Sclerosi subcondrale	2 (66.6)	5 (71.4)	5 (71.4)	8 (72.7)
<i>Art. tibio-tarsica</i>				
N. positivi	4 (22.2)	4 (18.1)	6 (40)	11 (73.3)
Riduzione rima artic.	3 (75)	1 (25)	3 (50)	8 (72.7)
Diastasi pinza	1 (25)	1 (25)	– –	3 (27.2)
Sclerosi subcondrale	1 (25)	2 (50)	3 (50)	8 (72.7)
Osteofitosi	3 (75)	4 (100)	5 (83.3)	9 (81.8)
Calcific. ligamenti	2 (50)	2 (50)	– –	5 (45.4)

tamente numerici insieme ad una rigorosa metodologia statistica, una reale quantificazione si sarebbe potuta effettuare solo per alcune lesioni (ad esempio la riduzione della rima articolare o dell'altezza del corpo vertebrale), mentre per le altre sarebbe stata comunque inevitabile la varietà interpretativa dell'osservatore.

Nonostante questi limiti resta significativo il dato complessivo emerso da quest'indagine e riassunto in Tabella 6.

Se da un lato è difficile distinguere il contributo del fisiologico invecchiamento osteo-cartilagineo dalle alterazioni provocate dal sovraccarico funzionale, dall'altro lato non si può prescindere dalla proporzionalità diretta esistente fra anni di attività, numero di lanci ed età anagrafica.

In tal senso appare significativa la correlazione fra

attività svolta ed aumento d'incidenza di patologia.

È probabile che l'impiego di metodiche d'imaging digitale, quali la TC e la RM, possano portare un contributo allo studio di queste lesioni.

In particolare la RM permetta il riconoscimento di alterazioni osteo-articolari (ad es. la degenerazione del disco intervertebrale) nelle fasi precoci della loro evoluzione, quando non sono ancora evidenti i segni di patologia nel radiogramma tradizionale.

Un utilizzo della RM nello screening di soggetti a rischio d'insorgenza di patologia osteo-articolare, quali sono i paracadutisti, permetterebbe il precoce riconoscimento delle lesioni e consentirebbe di seguire nel tempo la loro evoluzione, trattandosi di una metodica del tutto innocua e quindi ripetibile, ricavandone notevoli vantaggi di ordine clinico, terapeutico e prognostico.



*Tabella 6 – Quadro riassuntivo delle percentuali di positività riscontrate nella popolazione suddivisa in base al numero di lanci (1), agli anni di attività (2) ed all'età anagrafica (3)*

Distretto		I Gruppo	II Gruppo	III Gruppo	IV Gruppo
Cervicale	1	46.6	75	61.9	92.8
	2	43.7	63.6	72.2	100
	3	55.5	50	86.6	93.3
Ginocchio	1	20	35	38.1	71.4
	2	12.5	31.8	50	71.4
	3	16.6	31.8	46.6	73.3
Tibio-tar.	1	20	20	42.8	64.2
	2	25	18.1	38.8	71.4
	3	22.2	18.1	40	73.3

**Riassunto.** – Gli Autori hanno effettuato presso la Scuola Militare di Paracadutismo di Pisa uno studio su 70 soggetti individuando le lesioni scheletriche da sovraccarico di più frequente riscontro in relazione al numero di lanci effettuati, agli anni di attività svolti ed all'età anagrafica. Pur essendo difficile, con la radiologia tradizionale, distinguere il contributo del fisiologico invecchiamento osteo-articolare dalle alterazioni provocate dal sovraccarico funzionale, è emersa una significativa correlazione fra attività svolta ed aumento d'incidenza di patologia.

Probabilmente un utilizzo della RM, metodica innocua e quindi ripetibile, nello screening di soggetti a rischio d'insorgenza di patologia osteo-articolare, quali i paracadutisti, consentirebbe un precoce riconoscimento delle lesioni e lo studio della loro evoluzione nel tempo, con indubbi vantaggi di ordine clinico, terapeutico e medico-legale.

**Résumé.** – Les Auteurs ont fait des études sur 70 sujets de l'Ecole Militaire de Parachutisme de Pise et ont mis en évidence les lésions ostéo-articulaires les plus fréquentes dues au surcharge par rapport au nombre des sauts effectués, aux années d'activité et à l'âge.

Malgré les difficultés qu'on rencontre, moyennant la radiologie traditionnelle, à faire la distinction entre l'apport du vieillissement ostéo-articulaire et les altérations provoquées par le surcharge fonctionnel, il résulte une corrélation significative entre activité effectuée et augmentation d'incidence pathologique.

L'utilisation de la RM, une méthode inoffensive que l'on peut répéter, sur des sujets qui risquent l'apparition de pathologie ostéo-articulaire, tels que les parachutistes, permettrait la détermination précoce des lésions et l'étude de leur évolution, avec des avantages indubitables d'ordre clinique, thérapeutique et médico-légal.

**Summary.** – The Authors effected a study about 70 subjects of Pisa Parachuting Army School and found most frequently osteo-articular overload injuries according to the number of parachutings, years of activity and the subjects age. However it is difficult, by traditional radiology, to see the difference between the contribution of physiologic osteo-articular ageing and the alterations caused by functional overload, a significative correlation emerges between carried on activity and increase of pathology.

Probably the employment of Magnetic Resonance, innocuous and repeatable methodology, in the screening of subjects to risk of osteo-articular pathology, like parachutists, could allow early identification of injuries and the study of their evolution, with sure clinical, therapeutic and forensic-medical advantages.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Eben Alexander: «Parachuting and hand gliding and powered ultralight». In Sports Injuries: Mechanisms, Prevention and Treatment, R.C. Schneider, J.C. Kennedy, M.L. Plant, Williams & Wilkins (Baltimore, London, Sydney), 1985;
- 2) Kiel F.W.: «Parachuting for sport: study of 100 deaths». J. A. M. A. 194, 3: 150-54, 1965;
- 3) Lord C.D., Coutts J.W.: «Typical parachute injuries». J. A. M. A. 125, 17: 1182-1187, 1944;
- 4) Petras A.F., Hoffman E.P.: «Roentgenographic skeletal injury patterns in parachute jumping». Am. J. Sports Med. 11, 5: 325-28, 1983;
- 5) Rayan A.J., Thomas C.L.: «Sport parachuting and sky diving». J. A. M. A. 194, 3: 145-49, 1965;
- 6) Scano Aristide: «Paracadutismo portivo». Enc. Med. Ital., Ed. U.S.E.E.: 14: 1039-40, 1987;
- 7) Tobin W.J., Cohhen L.J., Vandover J.T.: «Parachute injuries». J. A. M. A. 117: 1318-1321, 1941.

## VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI PATOLOGICI DELL' ALTA QUOTA: INCHIESTA EPIDEMIOLOGICA IN ALTA VAL SENALES

P.A. Miglioli\*

A. Lombardi\*

L. Oliva\*

P. Dean<sup>o</sup>

### INTRODUZIONE

Precedenti ricerche sulla comparsa di patologie correlate al soggiorno in montagna sono state effettuate in militari dell'esercito indiano, in escursionisti in Nepal, Colorado e sulle Alpi svizzere (1). In esse, è stata riportata la comparsa di sintomi patologici nell'8-20% di tutti i soggetti esaminati. Una percentuale importante, se si pensa ai milioni di persone che ogni anno frequentano le Alpi italiane.

Le località delle Alpi italiane, da oltre un secolo, rappresentano una delle più importanti attrattive turistiche. Sempre più numerose sono le persone che vi soggiornano, per turismo, pratica di attività sportive, escursionismo ed anche per lavoro. A quest'ultimo gruppo appartiene il personale militare dell'Aeronautica, dell'Esercito, addetto alle rilevazioni meteorologiche, e quello della Guardia di Finanza, impiegato nel soccorso alpino.

Alcune di esse, sede di impianti sportivi, situate ad una altezza compresa fra 2400 e 4300 m s/m, valore definito di alta quota, sono state rese facilmente accessibili dall'impiego di funivie. Fatto questo che ha permesso a persone, residenti a livello del mare, in pianura, prive di allenamento e di un adeguato periodo di acclimatazione, di raggiungere località montane, situate in alta quota, in tempi brevi, minori di quelli necessari per permettere all'organismo una fisiologica acclimatazione. Questo comportamento può essere responsabile di significative reazioni anomale.

Essendo pochi i dati sulla frequenza di questa particolare patologia sulle Alpi italiane, abbiamo ritenuto utile effettuare un'indagine epidemiologica sulle reazio-

ni anomale, in soggetti che soggiornavano in alta quota, sulle Alpi Venostane.

### SOGGETTI E METODI

La ricerca è stata effettuata, in collaborazione con i militari del Soccorso Alpino della Guardia di Finanza, in località Giogo Alto, Val Senales, Alpi Venostane.

48 soggetti, presentatisi, o portati, al posto di pronto soccorso, (dopo aver escluso quelli affetti da patologia traumatica) entravano nell'indagine. Ai pazienti veniva effettuata una visita medica generale e gli stessi erano invitati alla compilazione di un questionario per raccogliere i loro dati anamnestici patologici e fisiologici.

### RISULTATI E CONCLUSIONI

I risultati ottenuti sono riportati nelle tab. 1-3.

I sintomi rilevati e la loro percentuale relativa di comparsa nei soggetti esaminati sono descritti nella tab. 1. Le tab. 2 e 3 descrivono i fattori fisiologici e comportamentali, con la relativa percentuale di comparsa, associati alle reazioni anomale descritte nella tab. 1.

Non è stato possibile calcolare il numero assoluto dei pazienti rispetto ai soggetti presenti, poiché non era conosciuta la numerosità di questi ultimi, per questo la nostra indagine non presenta dati di incidenza.

Fra i sintomi osservati, importanti per frequenza, vi sono: stanchezza e anoressia, cefalea, dispnea, nausea e vomito; essi sono riconosciuti come i principali e più significativi sintomi con i quali si manifesta il mal di montagna. Non sorprende la loro comparsa nei soggetti che frequentano la località sede dell'indagine, essendo essa situata ad un'altezza compresa fra i 2100 e 3200 m s/m. I dati della letteratura scientifica considerano l'altezza di

<sup>o</sup> Ospedale Civile Maggiore, Verona.

\* Aeronautica Militare, Istituto Medico Legale, Milano.



*Tabella 1 – Sintomi e loro frequenza (%) riscontrati nei soggetti (n. = 48) in alta quota*

Stanchezza e scarso appetito	43.75
Cefalea	39.52
Palpitazioni	22.88
Nausea e vomito	20.80
Mancanza d'aria	20.80
Lipotimia	18.75
Sonnolenza	18.75
Insonnia	16.64
Dolori articolari	12.48
Vertigini	12.48
Ronzii	8.32
Dolori al torace	4.32
Otalgia	4.16
Disturbi della visione	4.16
Disturbi urinari	4.16

Oltre che all'ipossia, la sintomatologia osservata correlata al mal di montagna potrebbe essere dovuta alla eccessiva attività fisica, spesso protratta, in condizioni di temperatura molto basse, dove il soggetto è sottoposto ad esercizi faticosi, a disidratazione, alterazioni del bilancio idro-elettrolitico, preoccupazioni (es. lo stress della funivia), fattori questi che possono comportare il rilascio di catecolamine, di ac. eiconasico e risposte ormonali (2).

Per capire le cause di questi effetti patologici insorti in alta quota sono necessarie ulteriori e approfondite ricerche, che esulano dallo scopo della nostra indagine. Essa si limita ad indicare la possibile comparsa di situazioni patologiche, esprimendole nella frequenza dei sintomi correlati ad esse ed a descrivere i fattori comportamentali e fisiologici ad essa associati. La bassa numerosità del campione non ha permesso una valutazione statistica delle percentuali ottenute.

In essa si sottolinea che nessun residente si è presen-

*Tabella 2 – Fattori fisiologici associati ai sintomi riscontrati in alta quota*

Sintomo	Sesso (% maschi)	Età (anni)	Peso (kg)
Stanchezza e scarso appetito	18.75	31.62 (12.93)	64 (11.66)
Cefalea	45.45	30.83 (15.18)	64.76 (15.57)
Palpitazioni	50	36 (13.56)	69.33 (11.96)
Nausea e vomito	40	21.8 (10.04)	58.8 (18.02)
Mancanza d'aria	45.45	34.36 (15.95)	65.6 (15)
Sonnolenza	55.56	37.56 (14.09)	71 (15.78)
Lipotimia	50	21.8 (10.04)	59.2 (17.97)
Insonnia	57.14	40.57 (15.02)	73.43 (9.03)

L'età ed il peso sono espressi come valore medio e la rispettiva deviazione standard.

2400 m s/m valore soglia, oltre il quale il mal di montagna può verificarsi. Infatti, è oltre questa altezza che l'organismo umano, anche in condizioni fisiologiche, presenta ipossia ematica. A quest'ultima alterazione potrebbe essere attribuita la patogenesi del mal di montagna. Causata dalla ridotta percentuale di ossigeno legata all'emoglobina che segue alla diminuita pressione parziale di ossigeno nell'aria inspirata, la saturazione di O<sub>2</sub> per l'emoglobina passa dal 97% a livello del mare al 92% a 1500 m s/m, ed è pari al 89% a 2400 m, 85% a 3000 m e si abbassa ai valori dell'83% dei 3700 m s/m (4).

tato alla nostra osservazione, il maggior numero di sintomi compare entro i primi giorni, spesso entro il primo giorno di soggiorno. Un altro dato descrittivo è quello che, eccetto per il sintomo insonnia, oltre il 60% ha utilizzato la funivia per raggiungere una quota di 3200 m s/m.

Si ritiene che conoscere quali siano le più frequenti patologie che si manifestano in alta montagna possa risultare utile al medico pratico ed al personale del soccorso alpino nella risoluzione dei casi patologici oggetto del loro quotidiano intervento. Inoltre, con i

*Tabella 3 – Fattori comportamentali associati ai sintomi riscontrati in alta quota*

Sintomo	Fumo	Alcool	Giorni	Sforzo	Brusche variazioni
Stanchezza e anoressia	33.33	28.57	2.14 (1.68)	76.19	71.43
Cefalea	40.9	31.82	2.41 (1.74)	54.55	72.13
Palpitazioni	25	33.3	3.73 (8.73)	66.67	58.33
Nausea e vomito	30	10	2.11 (2.03)	40	70
Mancanza d'aria	18.8	27.27	1.82 (1.17)	54.55	72.73
Sonnolenza	22.22	33.3	1.88 (1.25)	55.56	66.67
Lipotimia	30	10	2.11 (2.03)	40	60
Insonnia	42.86	42.86	2 (1.29)	42.86	42.86

Fumo: percentuale di soggetti dediti al fumo, oltre 5 sigarette; alcool: percentuale di soggetti che normalmente consumano oltre un quarto di vino/die; giorni: è espresso il valore medio e la deviazione standard dei giorni trascorsi dall'arrivo in quota; sforzo: è espressa la percentuale di soggetti che hanno compiuto un intenso lavoro fisico; brusche variazioni: è espressa la percentuale di soggetti che hanno compiuto brusche variazioni (es. uso della funivia).

risultati ottenuti si vuol sottolineare che il soggiorno in montagna, oltre i 2400 m s/m, può essere ritenuto un fattore di rischio di malattia, in particolare per quei soggetti che presentano una anamnesi di patologie correlate all'ipossia o alla diminuita pressione atmosferica. Ne deriva il suggerimento per tutti ad affrontare con cautela e con le dovute precauzioni il soggiorno in montagna ad alta quota. Un'altra indicazione pratica, rivolta ai pubblici amministratori delle località a rischio, è quella di esporre cartelli di avviso nelle stazioni di partenza delle funivie ed all'inizio di sentieri, sul possibile pericolo al quale le persone che impiegano questi mezzi di trasporto o che percorrono le alte vie sono esposte.

La nostra indagine conferma, come descritto da altre ricerche, la presenza di sospette reazioni patologiche al soggiorno in alta quota (1-3).

#### RINGRAZIAMENTI

Questa ricerca è stata effettuata con la collaborazione del Soccorso Alpino della Guardia di Finanza.

Si ringrazia l'on. Stefano De Luca, sottosegretario al Ministero delle Finanze ed i militari della caserma di Certosa, Bz, per l'impegno e l'interesse dato alla realizzazione della stessa e si sottolinea la sensibilità dimostrata alla problematica scientifica e sociale rappresentata dalla patologia da alta quota.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Coote J.H.: «Pharmacological control of altitude sickness». *Tips*, 12, 450-5, december, 1991;
- 2) Houston C.S.: «Elevata incidenza del mal di montagna». *JAMA*, ed. ital., 2, 1, Gennaio, 1990;
- 3) Maggiorini M., Buhler B., Walter M., Oelz O.: «Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps». *B.M.J.*, 301, 853-5, 1990;
- 4) Medical problem of high altitude. In: *Medicine for Mountaineering*. pag. 172-173. Ed. Wilkerson J. A. Pub: The Mountaineers. Seattle, Washington 98119, 1990.



## L'APPROVVIGIONAMENTO IDRICO IN OCCASIONE DI UNA ESERCITAZIONE NATO: CONTROLLO DEGLI ASPETTI IGIENICO-SANITARI

De Fulvio M.\*

Stefanone P.V.\*\*

Villa L.\*\*\*

### PREMESSA

Scopo del presente elaborato, basato sull'esperienza acquisita durante una esercitazione di forze NATO in territorio disagiato, è quello di fornire una guida pratica a tutti coloro che, in occasioni di eventi militari simili, debbono assicurare la salvaguardia della salute delle forze operative, pena la possibilità di compromettere la riuscita dell'operazione stessa.

Pur basato sulla consapevolezza che, in tale evento, si ha un coinvolgimento di altre problematiche con conseguente necessità di intervento coordinato in tutti i settori della forza militare, l'elaborato illustra le sole problematiche connesse con l'approvvigionamento idropotabile.

Un corretto approccio all'approvvigionamento idrico di emergenza, connesso con l'esercitazione militare eseguita in un'area geografica caratterizzata, in generale, da precarie condizioni igienico-sanitarie, è possibile solo tenendo presente vari fattori, in particolare:

- conoscenza della situazione idropotabile preesistente nella zona interessata dall'esercitazione militare;
- conoscenza della situazione idrogeologica dell'area interessata dall'evento militare;
- modalità di approvvigionamento idropotabile sostitutivo di emergenza per far fronte alle esigenze della forza d'intervento.

È opportuno far presente che per questa esercitazione militare, cui hanno partecipato circa 5.000 uomini di diversa nazionalità, facenti parte della forza mobile della NATO AMF (L), era stato stabilito di poter garantire

l'approvvigionamento idropotabile utilizzando fonti locali ubicate nell'area della Tracia Turca, verso il confine Bulgaro.

Il comando AMF (L) aveva programmato anche che il controllo igienico-sanitario di tali fonti fosse affidato al Force Veterinarian Officer, avvalendosi della collaborazione dell'ufficiale medico-igienista del Reparto di Sanità Aviotrasportabile. A tal fine, qualche tempo prima dell'esercitazione (aprile '92), furono eseguite delle indagini conoscitive preliminari riguardanti le fonti idriche che, eventualmente, sarebbero state utilizzate durante l'esercitazione militare. In questa prima fase conoscitiva furono acquisite le seguenti informazioni:

- censimento delle fonti di approvvigionamento;
- rilevamento degli insediamenti produttivi e civili in prossimità dei pozzi;
- caratteristiche costruttive dei pozzi, opere di captazione, portata, ubicazione con riferimento alle vie di comunicazione;
- situazione igienica delle aree e delle acque emunte.

Successivamente, una settimana prima dell'arrivo del contingente di truppe, furono inviati sul posto un medico igienista ed un veterinario per accertare e verificare, sul posto con apparecchiature da campo, le caratteristiche chimiche, fisiche e batteriologiche delle acque dei pozzi prescelti, onde poter disporre tempestivamente l'eventuale impiego della "Water Purification Platoon (U.S.A.)" per la relativa potabilizzazione.

### PARTE SPERIMENTALE

Allo scopo di verificare le condizioni igienico-sanitarie delle acque destinate ad uso potabile durante le esercitazioni militari, le stesse sono state sottoposte

\*) Cap.me. Policlinico Militare – Roma.

\*\*) Mag. Vet. Brigata Alpina "Taurinense" – Torino.

\*\*\*) Dir. Reparto Ig. Acqua Ist. Sup. Sanità – Roma.

giornalmente a controlli chimici e batteriologici minimi attuabili in fase di emergenza, comunque idonei a garantirne la potabilità.

In particolare, sia prima che durante la fase operativa, gli accertamenti chimici sono stati limitati ad alcuni parametri significativi quali indici d'inquinamento superficiale come l'ammoniaca, nitriti e cloro attivo residuo quale indice di igienicità dell'acqua trattata. Dette analisi sono state effettuate con sufficiente affidabilità con apparecchi da campo (potenziometro, fotometro portatile, micro Chek della Biochemical Sistem).

Parimenti gli esami batteriologici delle acque sono stati limitati alla sola ricerca degli indicatori batterici d'inquinamento (coliformi totali, coliformi fecali e streptococchi fecali).

Gli accertamenti chimici eseguiti sulle acque dei pozzi utilizzati per l'approvvigionamento hanno messo in evidenza la presenza costante di ammoniaca e nitriti, parimenti gli esami batteriologici effettuati contemporaneamente agli esami chimici hanno evidenziato la presenza costante di indici d'inquinamento fecale confermando le precarie condizioni igienico-sanitarie delle acque destinate ad uso potabile.

Da una attenta valutazione dei risultati analitici chimici e batteriologici si rilevava un costante inquinamento di origine superficiale per cui allo scopo di prevenire eventuali manifestazioni epidemiche si è ritenuto necessario di sottoporre le risorse idriche utilizzate ad un idoneo trattamento di potabilizzazione.

Tale processo di potabilizzazione veniva eseguito dall'"U.S.A. Water Purification Platoon" facente parte della forza NATO. Il processo di trattamento di detta apparecchiatura comprendeva le seguenti fasi operative: prefiltrazione, flocculazione, filtrazione e clorazione.

Gli esami di controllo effettuati sulle acque trattate evidenziavano una notevole riduzione degli indici chimici d'inquinamento e l'assenza costante degli indici batterici d'inquinamento conferendo alle stesse le caratteristiche di qualità idonee ad uso potabile, secondo le vigenti normative nazionali ed internazionali (OMS), (vedi analisi).

## CONCLUSIONI

Il lavoro di controllo svolto in occasione di questa esercitazione interforze ha evidenziato l'estrema utilità delle indagini di laboratorio eseguite, per mezzo delle unità operative, prima e durante le operazioni militari.

### *Controllo approvvigionamento idrico*

Data prelievo 24/9/1992

Acqua	Acqua grezza		Acqua trattata	
	1	2	1	2
Pozzi				
Ammoniaca ( $\text{NH}_4^+$ ) mg/l	1,4	1,8	0,4	0,3
Nitriti ( $\text{NO}_2^-$ ) mg/l	0,2	0,3	ass.	ass.
Cloro residuo ( $\text{Cl}_2$ ) mg/l	ass.	ass.	0,4	0,2
Coliformi totali su 100 ml	300	320	ass.	ass.
Coliformi fecali su 100 ml	25	36	ass.	ass.

### *Controllo approvvigionamento idrico*

Data prelievo 25/9/1992

Acqua	Acqua grezza		Acqua trattata	
	1	2	1	2
Pozzi				
Ammoniaca ( $\text{NH}_4^+$ ) mg/l	1,6	1,9	0,3	0,5
Nitriti ( $\text{NO}_2^-$ ) mg/l	0,3	0,5	ass.	ass.
Cloro residuo ( $\text{Cl}_2$ ) mg/l	ass.	ass.	0,4	0,3
Coliformi totali su 100 ml	560	700	ass.	ass.
Coliformi fecali su 100 ml	40	56	ass.	ass.

### *Controllo approvvigionamento idrico*

Data prelievo 26/9/1992

Acqua	Acqua grezza		Acqua trattata	
	1	2	1	2
Pozzi				
Ammoniaca ( $\text{NH}_4^+$ ) mg/l	1,2	1,4	0,2	0,35
Nitriti ( $\text{NO}_2^-$ ) mg/l	0,100	0,25	ass.	ass.
Cloro residuo ( $\text{Cl}_2$ ) mg/l	ass.	ass.	0,45	0,5
Coliformi totali su 100 ml	260	320	ass.	ass.
Coliformi fecali su 100 ml	22	28	ass.	ass.



### Controllo approvvigionamento idrico

Data prelievo 30/9/1992

Acqua	Acqua grezza		Acqua trattata	
	1	2	1	2
Pozzi				
Ammoniaca ( $\text{NH}_4^+$ ) mg/l	1,8	1,5	0,2	0,15
Nitriti ( $\text{NO}_2^-$ ) mg/l	0,6	0,4	ass.	ass.
Cloro residuo ( $\text{Cl}_2$ ) mg/l	ass.	ass.	0,4	0,45
Coliformi totali su 100 ml	440	380	ass.	ass.
Coliformi fecali su 100 ml	32	28	ass.	ass.

### Controllo approvvigionamento idrico

Data prelievo 4/10/1992

Acqua	Acqua grezza		Acqua trattata	
	1	2	1	2
Pozzi				
Ammoniaca ( $\text{NH}_4^+$ ) mg/l	0,35	1,1	0,15	0,2
Nitriti ( $\text{NO}_2^-$ ) mg/l	0,2	0,25	ass.	ass.
Cloro residuo ( $\text{Cl}_2$ ) mg/l	ass.	ass.	0,35	0,4
Coliformi totali su 100 ml	220	310	ass.	ass.
Coliformi fecali su 100 ml	25	30	ass.	ass.

Infatti dette indagini, evidenziando con tempestività le precarie condizioni igienico-sanitarie dell'acqua destinata a consumo umano, ne hanno consentito la sua potabilizzazione mediante idoneo trattamento sul campo prima della sua utilizzazione.

L'esperienza specifica acquisita, in detta operazione NATO, attraverso l'indagine conoscitiva e di laboratorio, conferma la necessità inderogabile di un accurato e continuo controllo di ordine igienico-sanitario delle acque destinate ad uso potabile, in quanto tali operazioni consentono di evitare, con certezza, il diffondersi di eventuali malattie a carattere epidemico tra le forze interessate all'esercitazione a causa dell'acqua inquinata.

**Riassunto.** – Gli Autori, nel considerare il lavoro svolto durante una esercitazione NATO tenutasi in Turchia, mettono in evidenza i controlli minimi, attuabili in caso di emergenza, comunque idonei a verificare tempestivamente, la salubrità dell'acqua destinata ad uso potabile.

I controlli eseguiti sono:

- censimento delle fonti di approvvigionamento;
- rilevamento degli insediamenti civili e produttivi vicino ai pozzi;
- caratteristiche tecniche dei pozzi;
- condizioni igieniche dell'acqua potabile.

I dati sfavorevoli hanno permesso il tempestivo intervento del "Water Purification Platoon" U.S.A., consentendo la potabilizzazione dell'acqua ed evitando malattie a carattere epidemico.

**Résumé.** – La révision de l'expérience effectuée en Turquie, au cours de manoeuvres de la OTAN, a mis en évidence une série de contrôls essentiels qu'on peut effectuer, en cas d'émergence, pour vérifier, en temps utile, la salubrité de l'eau potable.

Les contrôls effectués dans cette occasion ont été les suivants:

- recensement des sources d'approvisionnement;
- localisation des implantations de population civile et d'industries au près des puits;
- caractéristiques techniques des puits;
- condition igieniques de l'eau potable.

Les données défavorables ont consenti l'intervention, en temps utile, du "Water Purification Platoon USA"; aussi on put obtenir immédiatement la potabilization de l'eau et éviter la diffusion de maladies épidémiques.

**Summary.** – The Authors, considering work done during a NATO exercise in Turkey, make evident the least controls, feasible in case of emergency, however capable to verify the salubrity of drinking water.

These controls are:

- census of supply points;
- census of civilian and industrial settlements near the wells;
- technic characteristics of wells;
- hygienic conditions of water.

The unfavourable data, allowed, timely, intervention by U.S.A. Army "Water Purification Platoon".

All these tests, accomplished very often during the exercise, spared danger of epidemic diseases.

## IL PNEUMOTORACE SPONTANEO IDIOPATICO DEL GIOVANE. NOSTRA ESPERIENZA

M. Nardi

E. Retico

C. Fabrizi

C. Ajello

F. Buono

### INTRODUZIONE

Tra i vari tipi di pneumotorace, una cui classificazione etiopatogenetica è riportata nella Tabella 1, il pneumotorace spontaneo idiopatico, patologia definita come la abnorme presenza di aria nel cavo pleurico per improvvisa e spontanea rottura della pleura viscerale senza causa apparente, riveste una particolare importanza per la Sanità Militare dal punto di vista sia clinico-terapeutico che medico-legale, dato il particolare bacino d'utenza cui la nostra organizzazione si rivolge, costituito in prevalenza da giovani alle armi.

Nonostante infatti lo screening praticato in sede di visita di leva, rappresentato — per ciò che attiene alla

patologia polmonare — dall'esame obiettivo e dall'esame radiografico del torace, non è possibile allo stato attuale individuare i soggetti portatori delle alterazioni di cui si dirà in seguito, suscettibili di sviluppare un pnx, così da impedirne l'ingresso nelle FF.AA. o quanto meno l'impiego in determinati settori di attività.

Ne consegue che tale affezione deve essere preventivamente ben conosciuta dagli operatori sanitari degli enti militari territoriali e campali, ai fini della predisposizione dei presidi terapeutici necessari oltretutto — ovviamente — dell'acquisizione delle tecniche e della manualità occorrenti per farvi fronte in qualunque condizione ambientale.

Il presente studio illustra la nostra esperienza di 5 anni di attività nel trattamento del pneumotorace giovanile presso il II Reparto di Chirurgia del Policlinico Militare di Roma.

*Tabella 1 — Classificazione etiopatogenetica del pnx*

*Pnx Diagnostico:* è provocato deliberatamente al fine di effettuare speciali indagini diagnostiche (toracosopia).

*Pnx Terapeutico:* è provocato deliberatamente al fine di porre in condizioni di riposo il polmone e favorire la guarigione delle lesioni (era impiegato nella terapia della tbc).

*Pnx Traumatico:* può verificarsi in conseguenza di traumi chiusi e aperti del torace, infortuni sul lavoro e incidenti stradali, accertamenti strumentali (punture evacuative del cavo pleurico, biopsie, mediastinoscopie, broncoscopie) ed impiego di NPT.

*Pnx Spontaneo:* si verifica per improvvisa e spontanea discontinuazione pleurica viscerale. A sua volta si divide in:

- 1) secondario: sono presenti malattie dell'apparato respiratorio ad esso predisponenti;
- 2) idiopatico: il soggetto è apparentemente sano.

### CONSIDERAZIONI EZIOPATOGENETICHE E ANATOMO-PATOLOGICHE

Per quanto dianzi esposto riguardo all'assenza di cause apparenti nella genesi della patologia in oggetto, le ricerche sono state finalizzate alla rilevazione di lesioni anatomopatologiche che, in condizioni di silenzio clinico, fossero responsabili di essa.

Si è a lungo ritenuto che la tubercolosi polmonare, a mezzo sia delle sue manifestazioni istopatologiche di attività che degli esiti fibro-sclero-calcifici, avesse grande importanza nel determinismo morboso, ma alla graduale e costante diminuzione dell'indice tubercolinico nell'Europa occidentale e nel nostro Paese non ha fatto parallelamente riscontro una consensuale diminuzione dell'incidenza di pnx spontanei.

Se per un certo numero di questi si riesce oggi a far risalire l'origine a suppurazioni dell'albero bronchiale a



livello delle sue diramazioni distali, come nel caso di alcune bronchiolo-alveoliti ascessualizzate, o a inquadrali nel contesto di precise condizioni patologiche dell'anziano (enfisema generalizzato con bolle subpleuriche) o del neonato (zaffi di muco con iperdistensione alveolare), si deve rilevare che un cospicuo gruppo continua a doversi definire "idiopatico" in senso stretto, e in tal caso è colpita nella stragrande maggioranza dei casi l'età giovanile.

È a tutt'oggi controverso il ruolo di fattore scatenante costituito dal fumo, dai frequenti colpi di tosse e dallo sforzo fisico, non mancando né i casi di sintomatologia esordita in tali occorrenze né le manifestazioni "a ciel sereno" in soggetti sani, non fumatori e in condizioni di normale attività.

La lesione elementare è sempre costituita dalla comunicazione di zone parenchimali con il cavo pleurico, attraverso la preliminare infiltrazione di aria nel connettivo dei setti interalveolari e la formazione di bolle affioranti al di sotto del foglietto viscerale della pleura: gli apici polmonari risultano preferenzialmente colpiti, e non è infrequente la bilateralità della lesione, anche se sul piano clinico le manifestazioni sintomatologiche sono in genere metacrone.

Attenti studi istopatologici hanno in realtà discriminato due tipi di bolle: le intrapleuriche (dette anche "blebs") collocate tra la lamina elastica interna e la lamina elastica esterna della pleura viscerale, e le intraparenchimali identificate come aree di enfisema bolloso distrettuale o di distrofia polmonare primitiva. Mentre per la prima categoria non si è tuttora in grado di precisare gli aspetti eziopatogenetici, non altrettanto può dirsi per la seconda.

Nella genesi dell'enfisema distrettuale, alla teoria meccanica di Laennec, che sosteneva l'importanza dell'aumento pressorio nei bronchioli terminali legata a fenomeni flogistici cronici e a fattori stressanti, si è giustapposta la teoria enzimatica, più idonea a spiegare i già ricordati casi in cui queste ultime evenienze non sono rilevabili.

Essa pone in correlazione la carenza di alfa-1-antitripsina e la presenza di bolle intraparenchimali enfisematose, riconoscendo al suddetto enzima un'azione protettiva sulle fibre elastiche polmonari altrimenti esposte all'azione delle proteasi leucocitarie identificate nell'elastasi: si tratterebbe in poche parole di una deficienza enzimatica primitiva che provocherebbe un'alterazione di un importante meccanismo omeostatico dell'organismo anche in condizioni di completo benessere,

essendo tutt'al più soltanto slatentizzata da circostanze capaci di provocare un aumento della concentrazione dei leucociti e conseguentemente dell'elastasi, come le flogosi e il fumo di sigaretta.

Per quanto attiene alla distrofia polmonare, la teoria più accreditata fa risalire tale affezione ad una vasculite cronica ostruttiva cui seguirebbero le altre alterazioni, di tipo mesenchimo-bronchiolo-alveolare: essa sarebbe caratterizzata da esordio acuto o localizzazione ai lobi superiori, con successiva formazione di bolle aeree pseudocistiche di grandezza variabile.

Secondo recenti studi, alla base dei suddetti fenomeni vasculitici vi sarebbero anche reazioni autoimmunitarie.

## CONSIDERAZIONI CLINICO-TERAPEUTICHE

Le manifestazioni sintomatologiche del pneumotorace spontaneo comprendono una vasta gamma di quadri subiettivi ed obiettivi, che sono in dipendenza sia della grandezza della lesione o delle lesioni anatomo-patologiche, sia del meccanismo fisiopatologico in gioco (Tabella 2).

Potranno così essere osservate forme ad andamento subdolo e talvolta asintomatico, sino a forme caratterizzate da dolore puntorio e lancinante in corrispondenza dell'emitorace interessato, dispnea, tosse, talvolta cianosi e shock.

L'esame radiografico del torace in due proiezioni è dirimente: esso va eseguito a paziente seduto o in piedi, ma è molto importante procedere sempre alla rilevazione di immagini nel corso della massima espirazione, poiché con tale accorgimento si ottiene un incremento della falda aerea e della densità radiografica del parenchima, ai

*Tabella 2 – Classificazione fisiopatologica del pnx*

*Pnx Chiuso:* La retrazione del parenchima è sufficiente a bloccare la breccia.

*Pnx Aperto:* La breccia rimane aperta e si ha un passaggio di aria finché la pressione bronchiolo alveolare non è in equilibrio con quella endopleurica.

*Pnx Iperteso:* A causa della formazione di un meccanismo a valvola, il flusso aereo è unidirezionale verso l'interno della cavità pleurica, ove quindi si creano elevate pressioni.

fini di una migliore risoluzione e di una più accurata valutazione dell'estensione del pnx.

L'immagine caratteristica è quella della scomparsa di ogni struttura parenchimale, con collasso polmonare di vario grado all'ilo. Il paziente, successivamente al trattamento dell'episodio, dovrebbe poi essere studiato allo scopo di individuare altre lesioni anatomico-patologiche similari da cui potrebbe essere asintomaticamente affetto, alla luce di quanto precedentemente accennato a tal proposito: ciò perché, al di là di eventuali decisioni interventistiche preventive che saranno più in là esposte, si trarrebbero importanti dati predittivi di futuri episodi e il paziente, adeguatamente informato, potrebbe così assumere decisioni più consone al suo interesse.

Le indagini strumentali più efficaci in merito sono la stratigrafia e la tomografia computerizzata: la prima consente in molti casi di rilevare un doppio contorno pleurico con scomparsa della trama in periferia, la seconda permette una rilevazione più completa ed accurata di tutte le eventuali lesioni concomitanti grazie ai "tagli" eseguiti ai vari livelli con la consueta tecnica.

Si assiste oggi ad un ritorno di interesse per la torascopia non solo per le implicazioni terapeutiche, ma anche per una precisa localizzazione diagnostica delle suddette lesioni sincrone, "approfittando" — se così si può dire — del pneumotorace già esistente e potendosi pertanto risparmiare il primo tempo di tale indagine, che consiste per l'appunto nel provocare un pnx artificiale.

In tal caso, disponendo dell'idonea strumentazione, lo studio del paziente non è successivo, ma contestuale al trattamento dell'episodio acuto.

Dal punto di vista terapeutico, l'opzione è nella grande maggioranza dei casi chirurgica, riservando una tattica attendista basata sull'assoluto riposo a letto e sul controllo clinico ("bed and wait") ai casi di pneumotorace parziale chiuso in pazienti affetti da gravi patologie con notevole incremento del rischio operatorio, e nei casi con modesta sintomatologia e reperto radiologico di minima falda aerea in cavità pleurica.

Il cardine concettuale dell'astensionismo, un tempo ben più praticato di oggi, era costituito dalla convinzione che lo stesso collasso polmonare determinasse la chiusura della breccia e la successiva graduale riespansione del parenchima in 2-4 settimane: ma le statistiche dimostrarono che, in tali casi, era assai improbabile addivenire ad una sufficiente sinfisi dei foglietti pleurici, fattore di grande importanza ai fini della prevenzione di recidive.

Il trattamento elettivo consiste nella decompressione del cavo pleurico mediante impiego di appositi cateteri,

connessi con bottiglione di Bulau a due vie (drenaggio a caduta) o con un meccanismo di aspirazione continua a questo applicato con eventuale interposizione di un secondo bottiglione a tre vie: la sede prescelta è generalmente il secondo spazio intercostale all'altezza della linea emiclaveare, anche se molti operatori propendono per un drenaggio in posizione più declive (quinto-sesto spazio all'altezza dell'ascellare media) allo scopo di favorire contestualmente la fuoriuscita di eventuali secrezioni.

In tali circostanze, è d'uopo procedere a controllo radioscopico del corretto posizionamento del catetere, la cui estremità distale deve trovarsi a livello apicale, e porre successivamente la dovuta cura nel chiudere le parti molli sovrastanti la pleurotomia minima, onde evitare comunicazioni con l'esterno e conseguenti rifornimenti d'aria: ciò si ottiene con una semplice tecnica che prevede l'apposizione di un particolare punto ad U intorno al tubo, anche se l'attuale disponibilità di speciali cateteri forniti di una piccola piastra di ancoraggio alla cute rende il più delle volte superflua tale manovra.

L'indicazione chirurgica toracotomica è riservata ai casi in cui il suddetto approccio terapeutico si dimostri insufficiente, dimostrando una persistente incompleta riespansione polmonare o il verificarsi di recidive: in tali casi si esegue la resezione dell'area sede delle lesioni parenchimali, associata a una pleurectomia o ad una meno traumatizzante pleuro-abrasione, creando in questo modo le premesse per un'adesione alla parete toracica nel primo caso, per una efficace sinfisi pleurica nel secondo.

Utile impiego trovano oggi in materia le suturatrici meccaniche, consentendo l'esecuzione di resezioni e successive sintesi in breve tempo e con migliori garanzie di tenuta.

Promettenti appaiono infine le recenti tecniche di chirurgia toracoscopica, ed in particolare viene da più parti raccomandato l'uso delle colle di fibrina dopo cauterizzazione toracoscopica delle lesioni trattabili per tale via.

## CASISTICA CLINICA E RISULTATI

In sette anni di attività presso il Policlinico Militare di Roma (1985-1992) abbiamo avuto modo di osservare 54 casi di pneumotorace, di cui 50 casi di pnx spontaneo idiopatico giovanile, 1 caso di pnx spontaneo idiopatico in anziano, 2 casi di pnx secondario iatrogeno, 1 caso di pnx secondario metastatico.



Nei 50 casi di pnx spontaneo idiopatico giovanile, che sono l'oggetto del nostro studio, abbiamo adottato la tattica del "bed and wait" soltanto in 3 pazienti, nei quali l'esiguità del quadro clinico, giustificata da un rilievo radiografico di minima falda aerea a livello apicale e parziale collasso polmonare, ci ha indotto ad un atteggiamento astensionistico unito ad accurata sorveglianza clinica sino al completo riassorbimento dell'aria endopleurica.

Nei rimanenti 47 casi si è proceduto a trattamento chirurgico di evacuazione del cavo pleurico con apposizione di catetere, ottenendo i seguenti risultati: 43 pazienti sono pervenuti a guarigione in IV-V giornata, con espansione polmonare completa, mentre in 4 casi si è dovuto procedere ad applicazione di un secondo tubo di drenaggio in seguito a recidiva a brevissima distanza di tempo.

In questi ultimi pazienti abbiamo assistito a guarigione in 2 casi, mentre i restanti 2 sono stati sottoposti, a causa di ulteriori recidive, ad intervento di resezione segmentaria atipica con associata pleuroabrasione, e sono tuttora in buona salute.

Il catetere è sempre stato posizionato al secondo spazio intercostale all'altezza della linea emiclaveare, con successiva apposizione di un secondo catetere in corrispondenza del quinto spazio intercostale all'altezza della linea ascellare media nei soli 4 casi con incompleta riespansione polmonare in cui, a causa del maggior tempo di permanenza del primo drenaggio, si è sviluppato un versamento pleurico reattivo di discreta entità.

## CONSIDERAZIONI CRITICHE E CONCLUSIONI

Sulla base di quanto sin qui esposto, pur nella modestia della nostra casistica, riteniamo di poter trarre alcune considerazioni di carattere generale.

Innanzitutto, ci preme ribadire il concetto che, non esistendo attualmente un protocollo di screening di massa per l'individuazione dei soggetti a rischio di pnx, data l'impossibilità di rilevare le suesposte patologie che ne sono alla base con una schermografia o un esame radiografico del torace in due proiezioni, gli operatori sanitari del settore vanno opportunamente sensibilizzati sia sotto il profilo diagnostico che terapeutico.

In un momento in cui si assiste al frequente verificarsi di spedizioni con prolungate permanenze al di fuori dei confini nazionali, e schieramento delle relative strutture sanitarie campali, deve essere considerata l'eventualità di dover far fronte a quadri patologici di tal genere, per cui

le semplici tecniche terapeutiche necessarie e sufficienti all'intervento decompressivo del cavo pleurico vanno considerate comune patrimonio professionale di tutti.

Salvo le ristrette indicazioni già discusse a proposito del trattamento conservativo, siamo personalmente propensi ad eseguire sempre un posizionamento del drenaggio al secondo spazio intercostale all'altezza della linea emiclaveare, e ciò per due ordini di motivi: la decompressione è più rapida poiché l'aria si raccoglie per l'appunto in alto, e inoltre la presenza di un'apprezzabile quantità di secrezione si verifica proporzionalmente alla durata di permanenza del tubo, che invece in tal modo viene rimosso il prima possibile.

La formazione di aderenze tra i due foglietti pleurici a livello apicale, favorita da questa tecnica, è un ulteriore elemento a favore della nostra tesi, ricordando che è proprio a quel livello che prevalgono le lesioni bollose che tanto spesso sono all'origine del pnx spontaneo idiopatico.

Riteniamo comunque che si imponga l'uso del drenaggio, a livello del quinto spazio intercostale all'altezza della linea emiclaveare, laddove non si realizzi una pronta e completa riespansione polmonare e vada così preventivata una più lunga permanenza dello stimolo irritativo pleurico, nonché in caso di recidive.

La nostra preferenza è per i cateteri "armati" forniti anche di dispositivo di fissazione alla cute con orifizi predeterminati per l'applicazione dei punti (Trocart), essendo meno traumatica e più veloce la pleurotomia con minor rischio di fenomeni riflessi (benché raro, può verificarsi l'arresto cardiaco!), più difficile la comunicazione tra cavo pleurico e ambiente esterno, nonché improbabile la rottura del capo distale del catetere stesso il quale, a differenza di quanto si verifica con la manovra di tensione e caricamento della Pezzer su pinza di Klemmer, non si trova ad essere traziato bensì spinto dalla sua anima di acciaio.

Per quanto riguarda la connessione del tubo di drenaggio, riteniamo invece che il tradizionale sistema "a caduta" con bottiglione a due vie di Bulau sia tuttora sufficiente per le finalità terapeutiche nella maggior parte dei casi, essendo tutto sommato più fisiologico e consentendo un miglior gradualismo nell'evacuazione dell'aria nei confronti dell'aspirazione continua con apposito motorino, che non infrequentemente provoca dolore e necessita di "aggiustamenti" personalizzati.

Quando necessario per alti valori di tensione endopleurica, preferiamo comunque collegare il suddetto sistema di al primo bottiglione con l'intermezzo di un

secondo bottiglione a tre vie, onde evitare aspirazioni eccessive e penetrazione di acqua nel motorino.

La nostra casistica di interventi toracotomici per pnx giovanile idiopatico resistente a terapia decompressiva, come detto, è assai limitata: d'altra parte, essa viene presa in esame soltanto in caso di fallimento di questa, e cioè in una esigua minoranza di pazienti, resa nel nostro caso ancor più rara data l'ovvia considerazione che le recidive non a breve termine sfuggono al nostro follow-up per avvenuta "riforma" dei militari affetti da pnx.

Reputiamo che la tecnica chirurgica più idonea in tale circostanza sia la "wedge resection" dell'area interessata, seguita da pleuroabrasione con spatole metalliche o con tampone montato piuttosto che da pleurectomia, ricordando che si tratta di soggetti giovani; l'impiego delle suturatrici meccaniche è da preferirsi perché più rapido e sicuro.

Non abbiamo esperienza personale di toracosopia né diagnostica né terapeutica: riteniamo però tale metodica molto interessante e meritevole della più grande attenzione, anche se attuabile in adeguati ambienti ospedalieri e non certo in ambito campale, date le preminenti esigenze di essenzialità e rapidità della cura, volta al successivo sgombero.

Identiche considerazioni valgono a proposito dell'impiego delle colle di fibrina.

**Riassunto.**—Gli Autori riportano la loro personale casistica relativa a 50 casi di pneumotorace spontaneo idiopatico giovanile osservati presso il Policlinico Militare di Roma dal 1985 al 1992, di cui 3 trattati con solo riposo e 47 sottoposti ad intervento decompressivo del cavo pleurico.

Alla luce dei risultati ottenuti in questo secondo gruppo (43 guarigioni, 2 posizionamenti di secondo drenaggio con guarigione, 2 wedge resections per insuccesso anche dopo secondo drenaggio), essi concludono per la necessità di procedere nella stragrande maggioranza dei casi ad intervento decompressivo, salvo casi paucisintomatici di pnx parziale con modesta falda aerea Rx dimostrata, riservando l'intervento toracotomico ai casi resistenti a tale terapia e accennando all'emergente interesse per le tecniche toracoscopiche.

**Résumé.**—Les Auteurs réfèrent leur expérience personnelle dans 50 cas de pneumothorax spontané idiopathique chez les jeunes hommes, observés à Hôpital Polyclinique Militaire de Rome de 1985 à 1992, dont 3 ont été traités seulement en restant au lit et 47 ont été soumis à l'intervention de décompression.

Les résultats obtenus dans ce second groupe (43 guérisons, 2 traitements par un deuxième drainage, 2 "Wedge resections",

n'ayant le drainage pas obtenu de succès) suggèrent la conclusion que c'est mieux, dans la plupart des cas, faire l'intervention de décompression (sauf des cas rares de PNX partiel) et la thoracotomie seulement dans les patients résistants à la thérapie conservative.

**Summary.**—The Authors report their own experience on 50 cases of spontaneous pneumothorax in the young, observed at the Military Polyclinic Hospital of Rome from 1985 to 1992.

Of these 3 were treated with conservative procedure as rest and bed, 47 underwent catheter drainage of pneumothorax. The results obtained in this second group (43 cured, 2 treated with second drainage, 2 wedge resections for unsuccessful second drainage) emphasized the necessity to proceed, in most of cases, to the decompression of pneumothorax with catheter drainage and make the thoracotomy in patients resistant to the conservative procedure.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Douglas Everett W.: «Spontaneous pneumothorax: an analysis of pleurectomy vs. conservative therapy in USAF fliers». In: «Aviation, space and environmental medicine». 1988;
- 2) Gamond J.P., Wiesendanger T. et al.: «Pneumothorax spontané et récidivant du sujet jeune». La Presse Médicale 16, 9, 1987;
- 3) Getz S.B. Jr, Beasley W.E.: «Spontaneous pneumothorax». Am. J. Sur., 75, 823, 1983;
- 4) Heindi W., Pridun N.: «Endoscopic fibrin pleurodesis in complicated pneumothorax». In «Fibrin sealant in operative medicine». 5, 89-95, Springer Verlag Ed., 1986;
- 5) Lodi R., Ruggeri R. et al.: «Incontri di studio a Tabiano». 1985;
- 6) Moncalvo F.: «Terapia del pneumotorace spontaneo». La rivista del medico pratico, 56, 39, 1983;
- 7) Paletto A.E.: «Trattato di tecnica chirurgica». 2, 204-208, Utet. 1983;
- 8) Parè J.A., Fraser R.G.: «Diagnosi delle malattie del torace». 242-244, Verduci Ed., 1990;
- 9) Robbins S.L., Contran R.S.: «Le basi patologiche delle malattie». 895, Piccin Ed., 1984;
- 10) Sabbatini A., Marcolini P. et al.: «Pneumotorace spontaneo: aspetti chirurgici». Chir. It., 40, 1, 1988;
- 11) Spiegel M., Benesch J. et al.: «Thoracoscopic fibrin pleurodesis in the treatment of spontaneous pneumothorax». In: «Fibrin sealant operative medicine». 5, 95-102, Springer Verlag Ed., 1986;
- 12) Sy So, Dye Yu: «Catheter drainage of spontaneous pneumothorax: suction or no suction, early or late removal?». Thorax 37, 46, 1982;
- 13) Voge V.M., Anthracite R.: «Spontaneous pneumothorax in the USAF air crew population: a retrospective study». In: «Aviation, space and environmental medicine». 1986.



## VALUTAZIONI SULLA VARIABILITÀ DELLA RISPOSTA AGLI ANTIBIOTICI DA PARTE DELLO STAFILOCOCCO AUREO ISOLATO IN UN CAMPIONE DI PORTATORI ASINTOMATICI

L. Di Muzio

G. Meo

### INTRODUZIONE

I microbi esplicano la loro resistenza nei confronti dei chemioterapici attraverso numerosi meccanismi. Alcuni di questi sono di natura non-genetica mentre molti altri si fanno risalire ad una origine genetica.

Se, in base alla prima, si ammette che sono resistenti ai farmaci quei germi, cosiddetti "persistenti", che per un lungo periodo di tempo riescono a mantenersi metabolicamente inattivi nei tessuti dell'ospite sebbene l'infezione sia stata domata, alla seconda si fanno risalire la maggior parte delle manifestazioni legate all'apparire di microorganismi farmaco-resistenti (1).

Queste resistenze di origine genetica possono esplicarsi attraverso una variazione cromosomica con modificazioni che interessano il genoma batterico e che comportano modificazioni strutturali del microorganismo (*mutazioni*), oppure tramite variazioni extracromosomiche del DNA batterico.

Queste ultime si realizzano tramite un meccanismo di *traduzione* (elementi genetici presenti nei batteri, e detti "plasmidi", vengono trasferiti, da un virus batterico, da un batterio ad un altro della stessa specie); oppure tramite una *trasformazione* (il semplice DNA passa da una cellula ad un'altra di altra specie alterandone il genotipo); o ancora tramite una *coniugazione batterica* (in cui si ha un passaggio unilaterale di materiale genetico tra batteri di stesso genere o di genere diverso), o infine attraverso una *traslocazione* (in cui si verifica uno scambio di una breve sequenza di DNA tra un plasmide ed un altro, oppure tra un plasmide e una parte del corredo cromosomico della cellula batterica) (2, 3).

Le conseguenze sul piano pratico sono rappresen-

tate da elaborazioni da parte dei microorganismi di enzimi capaci di distruggere il farmaco, o da modificazioni della permeabilità di parete nei confronti del farmaco, o ancora, da modificazioni della struttura batterica che funge da bersaglio per l'anticorpo, ed altre ancora.

La Traduzione, per esempio, è il meccanismo attraverso cui un plasmide recante il gene della produzione di beta-lattamasi viene trasferito da uno stafilococco resistente alla penicillina ad un altro fino a quel momento sensibile a tale chemioterapico (4, 5, 6, 7).

In particolare, il problema della resistenza offerta dallo stafilococco aureo alla penicillina, come peraltro ad altri antibiotici, assume un valore non trascurabile in ambienti caratterizzati da maggiori opportunità di contagio, quali le strutture ospedaliere o quelle militari. È partendo da tali considerazioni che si è voluto approfondire il discorso in merito alla antibiotico-resistenza presentata dallo stafilococco aureo cimentando i ceppi da noi identificati con una vasta gamma di chemioterapici rappresentativi di famiglie diverse di antibiotici.

### SCOPI DEL LAVORO

Ceppi di stafilococco aureo, isolati dal cavo orofaringeo di militari di leva non affetti da alcuna sintomatologia, sono stati sottoposti ai test di diffusione in agar nei confronti di un vasto numero di antibiotici (30), rappresentativi di diverse famiglie (tabella 1).

Tra gli aspetti caratterizzanti il lavoro va ricordato in primo luogo che i ceppi saggiati non erano rappresentati da ceppi "da collezione" clonati in provetta,

*Tabella 1 – Antibiotici testati nel presente lavoro*

Famiglia	Antibiotico	Sigla	Livello (ug)	Resiste.	Interm.	Sens.
Betalattamine I (penicilline)	Penicillina	P	10	11	12-21	22
	Amplicillina	AM	10	11	12-13	14
	Carbenicillina	CB	100	17	18-22	23
Betalattamine II (cefalosporine)	Cefaloridina	CD	30	14	15-17	18
Betalattamine III (cetamicine)	Cefoxitina	FOX	30	14	15-17	18
Betalattamine IV (metossinine)	Cefuroxima	CXM	30	14	15-17	18
	Cefotaxime	CTX	30	18	19-22	23
Oligosaccaridi o Aminoglicosidi	Amikacina	AN	30	14	15-16	17
	Gentamicina	GM	10	12	13-14	15
	Neomicina	N	30	12	13-16	17
	Ribostamicina	BST	50	9	10-16	17
	Streptomicina	S	10	11	12-14	15
	Tobramicina	NN	10	12	13-14	15
	Kanamicina	K	30	13	14-17	18
	Sisomicina	SIS	10	14	–	15
Gruppo del cloramfenicolo	Cloramfenicolo	C	30	12	13-17	18
Tetraciclina	Tetraciclina	Te	30	14	15-18	19
Macrolidi	Eritromicina	E	15	13	14-17	18
Lincomicina o Lincosanidi	Lincomicina	L	2	9	10-14	15
	Clindamicina	CC	2	14	15-16	17
Rifamicine	Rifampicina	RA	30	11	12-18	19
Poliipeptidi ciclici	Polimixina-B	PB	300	8	9-11	12
	Colistina-B	CL	10	8	9-10	11
	Bacitracina	B	10	8	9-12	13
	Novobiocina	NB	30	17	18-21	22
Acidi fosfonici	Fosfomicina	FF	50	9	10-12	13
Derivati dei nitrofurani	Nitrofurantoina	F/M	10	14	15-16	17
Chinoloni	AC. Nalidixico	NA	30	13	14-18	19
	AC. Oxolinico	OA	2	10	–	11
Sulfamidici	CO-Trimoxazolo	SXT	25	10	11-15	16



ma erano stati isolati in soggetti asintomatici e non sottoposti in precedenza a terapia antibiotica; inoltre, il campione risultava provenire da regioni italiane diverse con un range ristretto per sesso ed età.

In questo ambito sono stati individuati i seguenti scopi del lavoro: valutazione della percentuale di portatori asintomatici; valutazione della percentuale dei ceppi di stafilococco aureo "mutati" (produttori di beta-lattamasi: penicillasi e cefalosporinasi); individuazione, tra quelli saggiati, degli antibiotici che presentavano sempre fenomeni di farmaco-resistenza e di quelli che non la presentavano mai (di questi, nel caso, saranno sottolineati quelli che non la presentavano sia nei confronti del ceppo "selvaggio" che di quello "mutato"); valutazione della dispersione dei valori dei diametri di inibizione batterica ottenuti con l'antibiogramma, evidenziando il valore matematico che più frequentemente si è presentato (valore modale) ed il valore medio.

Infine si è voluto valutare il comportamento dei singoli antibiotici, nei confronti sia del ceppo "selvaggio" che di quello "mutato" di stafilococco aureo, in base alle differenze evidenziabili tra il diametro di inibizione ottenuto e quello suggerito dalla Ditta produttrice (corrispondente al MIC) e anche in base alle differenze tra detti valori e la quantità di antibiotico contenuta in ogni singolo disco.

## MATERIALI E METODI

I ceppi di stafilococco aureo sono stati isolati e identificati con prove convenzionali e con il Test della DNasi. Dopo prelievo del campione dal cavo orofaringeo con tampone sterile e successivo arricchimento in brodo siero per 24 ore a 37 °C si procedeva ad una semina in Agar Sale Mannite e incubazione in giara (Terreno di Chapman) con presenza di CO<sub>2</sub> al 10% per altre 24 ore a 37 °C. L'incubazione in giara con Anidride Carbonica, infatti, non permette la crescita di quei batteri, quali l'enterococco, che sopportano alte concentrazioni saline e quindi crescono anche sull'MSA, ma che non utilizzano la via dell'ossidazione per la fermentazione degli zuccheri, mentre è noto come lo stafilococco aureo fermenti lo zucchero mannitolo presente nell'MSA sia in presenza che in assenza di ossigeno (aerobio e anaerobio facoltativo).

Un preventivo esame al microscopio ottico, me-

diate colorazione di GRAM del materiale, permetteva altresì di escludere la presenza di miceti che ugualmente avrebbero potuto svilupparsi su un terreno di coltura quale l'MSA.

L'identificazione che ne è seguita, nei casi positivi, rappresentati da colonie di colore giallo-oro, è stata ottenuta mediante l'esame della Coagulasi libera (su vetrino) e di quella coniugata (in provetta) e mediante il Test della DNasi.

I ceppi di stafilococco aureo positivi a tutte le prove sono stati sottoposti all'antibiogramma, secondo il metodo della diffusione su piastra, come suggerito da Kirby e Bauer (8) e da più parti ritenuto altamente affidabile (9, 10, 11).

Le colonie venivano poste in arricchimento in 5 ml di brodo triptoso per due-tre ore a 37 °C e successivamente si procedeva alla semina con tampone sterile su piastra di Mueller Hinton Agar. Dopo mezz'ora circa, a terreno asciutto, sulla superficie dell'agar venivano posti i dischi di antibiotico mediante distributori a otto posti (OXOID). Le piastre, in numero di 4 per ogni ceppo di Stafilococco Aureo identificato, venivano poste capovolte in termostato per 24 ore a 37 °C.

Successivamente, con l'ausilio di una scala graduata, venivano misurati gli aloni di inibizione ottenuti, illuminando le piastre di Petri con luce riflessa sullo sfondo di una superficie nera, non riflettente. Nella misurazione è stato preso come punto di riferimento il bordo dell'alone dato da una interruzione netta della crescita batterica.

## RISULTATI

Il presente lavoro è stato effettuato nel periodo ottobre 1987-settembre 1988. Sono stati esaminati 561 essudati oro-faringei, riscontrando la positività per lo stafilococco aureo in 88 portatori asintomatici, pari al 15,68%.

Degli 88 ceppi di stafilococco aureo isolati 67 (76%) sono risultati del tipo "mutato", produttore di beta-lattamasi, mentre i restanti 21 (24%) sono stati del tipo "selvaggio".

I risultati conseguiti sulla variabilità della risposta agli antibiotici da parte dello stafilococco aureo sono stati riportati in tabella 2 in percentuali di ceppi resistenti, intermedi e sensibili, rispettivamente per lo stafilococco aureo "mutato" e per lo stafilococco

Tabella 2 – Variabilità della risposta agli antibiotici da parte dello *Stafilococco Aureo*

Antibiotico	Stafilococco Aureo "mutato"			Stafilococco Aureo "selvaggio"		
	Resistente %	Intermedio %	Sensibile %	Resistente %	Intermedio %	Sensibile %
Penicillina	95,5	4,5	/	/	/	100
Ampicillina	68,7	29,8	1,5	/	/	100
Carbenicillina	71,6	28,4	/	/	/	100
Cefaloridina	6	40,3	53,7	/	/	100
Cefoxitina	/	/	100	/	/	100
Cefuroxima	/	/	100	/	/	100
Cefotaxime	100	/	/	100	/	/
Amikacina	/	13,4	86,6	19	28,6	52,4
Gentamicina	/	/	100	/	/	100
Neomicina	/	19,4	80,6	/	28,6	71,4
Ribostamicina	/	10,4	89,6	/	5	95
Sisomicina	6	/	94	/	/	100
Streptomina	/	45	55	/	52,5	47,6
Tobramicina	/	/	100	/	/	100
Kanamicina	/	9	91	/	/	100
Cloramfenicolo	/	/	100	/	/	100
Tetraciclina	/	7,5	92,5	/	/	100
Eritromicina	/	/	100	/	/	100
Lincomicina	/	7,5	92,5	/	/	100
Clindamicina	/	/	100	/	/	100
Rifampicina	/	/	100	/	/	100
Polimixina-B	80,6	19,4	/	90,5	9,5	/
Bacitracina	12	49	39	/	57	43
Novobiocina	/	/	100	/	/	100
Fosfomicina	/	/	100	/	/	100
Acido Nalidixico	83,6	16,4	/	71,4	20,6	/
Acido Oxolinico	/	/	100	/	/	100
Nitrofurantoina	/	21	79	/	24	76
Co-Trimoxazolo	/	/	100	/	/	100
Colistina-B	97	3	/	100	/	/

aureo "selvaggio".

Dalla tabella risulta che dodici antibiotici su trenta (40%) non hanno presentato mai fenomeni di farmaco-resistenza in vitro e per ambedue i ceppi. Quattro antibiotici, al contrario, li hanno mostrati invece costantemente (13,3%).

Dalla tabella 3, in cui i valori ottenuti dei diametri di inibizione (modalità) sono raggruppati in "classi di frequenza", si evidenziano quegli antibiotici che hanno presentato una maggiore o minore dispersione. I valori di dispersione maggiori si sono sempre presentati nel ceppo "mutato" (mancanza di identità?) e ad esso appartengono anche la maggior parte dei fenome-

ni di resistenza agli antibiotici.

Infine, per quanto riguarda la quantità di antibiotico (livello) presente nei singoli dischetti per antibiogramma si assiste in teoria a valori di efficacia diversi che però vanno ricondotti nella pratica clinica ai dosaggi farmacologici consigliati.

## CONCLUSIONI

L'alta percentuale di *Stafilococco Aureo* riscontrata durante le indagini batteriologiche di screening in soggetti asintomatici e i frequenti fenomeni di farma-



Tabella 3 – Raggruppamento

Diametro (mm)		0-7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Penicillina	M	49	3	7	4	1	2	1								
	S															
Ampicillina	M	13	11	10	7	5	13	7	1							
	S															
Carbenicillina	M		1		1		3	7	4	13	12	8	8	10	1	
	S															
Cefaloridina	M								4	6	10	11	6	11	9	4
	S															
Cefoxitina	M															1
	S															
Cefuroxima	M															2
	S															
Cefotaxime	M	61	3	1	2											
	S	17	4													
Amikacina	M										9	4	14	10	10	17
	S							2	2	2	4	4	3	2	2	
Gentamicina	M									3	6	4	13	12	14	8
	S											4	5	5	7	
Neomicina	M									2	12	11	17	11	7	5
	S									3	3	6	5	2	2	
Ribostamicina	M									3	5	17	27	10	5	
	S										1	8	5	7		
Sisomicina	M							2	2	6	9	14	15	9	5	4
	S										4	5	5	5	1	1
Streptomicina	M						3	9	18	15	13	9				
	S							5	6	6	4					
Tobramicina	M										6	4	16	10	12	13
	S										1	2	4	14		
Kanamicina	M											6	7	13	9	17
	S												3	10	3	5
Cloramfenicolo	M												8	5	16	9
	S												1	1	8	5
Tetraciclina	M											1	3	1	16	4
	S													1	5	3
Eritromicina	M													6	8	8
	S													1	3	5
Lincomicina	M								4	1	12	16	14	12	1	4
	S										2	4	7	3	4	1
Clindamicina	M														7	8
	S														2	1
Rifampicina	M															
	S															
Polimixina-B	M	39	14	9	3	1	1									
	S	11	8	1	1											
Colistina-B	M	65			2											
	S	21														
Bacitracina	M	8			2	13	18	10	6	8			2			
	S				1	6	5	6	3							
Novobiocina	M															
	S															
Fosfomicina	M															
	S															
Ac. Nalidixico	M			10	10	13	14	9	8	3						
	S				5	3	1	6	6							
Ac. Oxolinico	M					5	16	9	11	8	12	5				
	S						3	3	6	4	2	2	1			
Nitrofurantoina	M									2	12	6	10	13	13	4
	S									1	4	9	3	3	1	
Co-Trimoxazolo	M														7	2
	S														1	2

M = *Stafilococco Aureo* "mutato"; S = *Stafilococco Aureo* "selvaggio"

delle "modalità" in "classi di frequenze"

[illegible]



co-resistenza evidenziati ci suggeriscono l'opportunità di controlli più frequenti e severi e l'esecuzione di routine dell'antibiogramma su ogni ceppo identificato.

Sottolineiamo inoltre come le prove di diffusione eseguite in vitro secondo la metodica di Kirby e Bauer non sono state concordanti nei risultati con quelle eseguite su ceppi di stafilococco aureo da collezione (ATCC 25923) (12), con tutta probabilità per il fatto che i ceppi da noi isolati e identificati in portatori asintomatici subiscono più mutazioni di quelli da collezione che clonano in vitro.

**Riassunto.** — Gli Autori hanno esaminato 581 essudati oro-faringei provenienti da altrettanti portatori asintomatici. Sono state prese in considerazione: la percentuale di positività per lo stafilococco aureo, sia del ceppo "mutato" che di quello "selvaggio", i casi di antibiotico-resistenza verificatisi in entrambi i ceppi; è stata inoltre saggiata la sensibilità nei confronti di un certo numero di antibiotici (30) scelti tra quelli più utilizzati nella pratica medica. I risultati ottenuti si sono mostrati in parte discordanti con i dati presenti in letteratura.

**Résumé.** — Les Auteurs ont examiné 581 exsudats oropharyngiens qui provenaient d'autant de porteurs sains. De ceux-ci on a pris en considération: le pourcentage de positivité au Staphylocoque aussi bien de l'origine mutagène que de celle sauvage, les cas d'antibiotique-résistance dans les deux origines et de plus dans toutes (les autres) on a essayé la sensibilité à un certain nombre (30) d'antibiotiques qui sont les plus utilisées dans l'expérience médicale d'où on a tiré quelques considérations qui sont en désaccord partiellement avec les données présentes en littérature.

**Summary.** — The Authors have examined 581 pharyngeal exudates coming from asymptomatic patients. Among these it has been considered: the positivity's percentage to the Staphylococcus Aureus, both of the

mutagen group, and of the wild one. In the antibiotic resistance's cases of both groups and in everything too, it has tested sensibility towards a certain number (30) of antibiotics among those more used in the medical practice from which it has reached some considerations (a part of these don't agree with data of literature).

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Meyers F.H., Jawetz E., Goldfien A.: Review of Medical Pharmacology, 662-664, 7th edition, Lange ed. (Los Altos, Ca) 1980;
- 2) Saunders J.R.: «Genetics and evolution of antibiotic resistance». Br. Med. Bull., 40, 54-60, 1984;
- 3) Towner K.J., Wise P.J.: «Transferable resistance plasmids as a contributory cause of increasing trimethoprim resistance in general practice». J. Antimicrob. Chemother., II, 9-33, 1983;
- 4) Shanson D.C.: «Antibiotic-resistant Staphylococcus Aureus». J. Hosp. Infect., 2, 11-36, 1981;
- 5) Lacey R.W.: «Treatment of Staphylococcal infections». J. Antimicrob. Chemother., 11, 3-6, 1983;
- 6) Adam A.P., Barry A.L., Benner E.: «A simple rapid test to differentiate penicillin-susceptible from penicillin-resistant Staphylococcus Aureus». J. Infect. Dis. 122, 544-546, 1970;
- 7) Bush K., Sykes R.B.: «Beta-lactamase (Penicillinase, Cephalosporinase), 280-285, 406-407, in H.U. Bermeyer "Methods of enzymatic analysis", 3rd ed., IV vol., 1984;
- 8) Bauer W.W., Kirby W.M., Sherris J.C., Turck M.: Am. J. Clin. Path., 45, 493-496, 1986;
- 9) OMS: «Standardization de la méthodologie des tests de sensibilité bactérienne», Org. Mond. Santé, Ser. Rapp. Techn., 210, 1961;
- 10) World Health Organization: «Proposed requirements for antibiotic susceptibility tests». WHO, BS, 1129, Rev., 1976;
- 11) National Committee on Clinical Laboratory Standards: «Performance standard for antimicrobial disc susceptibility tests», 2nd ed. Villanova (USA), 1979;
- 12) Manuale Biolife: «Limiti di controllo per monitorare la precisione e l'accuratezza dei diametri delle zone di inibizione». 2, 93-95, 2° ed., 1985.

## VALUTAZIONE DELLA STABILITÀ DEL BUFLOMEDIL CLORIDRATO ATTRAVERSO L'ANALISI DELLE IMPUREZZE

L. Olori

N. Pierini

V. Cannavale

### GENERALITÀ

Le malattie microcircolatorie sono generalmente considerate complicanze spesso significative delle malattie vascolari degenerative.

La funzione principale della microcircolazione è quella di fornire energia per eliminare le scorie metaboliche dai tessuti periferici la cui massa, che trae origine nel passaggio del flusso sanguigno attraverso i vasi di scambio, rappresenta la condizione di base per la normale funzione dei tessuti.

Un'alterazione microcircolatoria induce anomalie autoctone e autonome della parete vascolare, del sangue e delle cellule e fluidi interstiziali sostanzialmente indipendenti da anomalie macrocircolatorie ma altamente efficaci nel determinare le complicanze.

Fenomeni patologici a carico della microcircolazione vengono generalmente risolti con interventi chirurgici sulle vie vascolari di calibro maggiore, tuttavia particolari condizioni patofisiologiche non consentono intervento chirurgico. Per queste situazioni si stanno affermando nuovi tentativi di terapia clinica, con farmaci ad azione indiretta indotta sulla uniformità del flusso locale in grado di permettere una più omogenea perfusione della microcircolazione, anche in casi di ridotta pressione portante. Questi farmaci, ottenuti prevalentemente per sintesi, devono presentare un alto grado di purezza, per la delicatezza e l'importanza della loro somministrazione. Allo scopo è essenziale disporre di una tecnica analitica che, in tempi brevi, consenta di valutare sia i prodotti potenzialmente derivanti dalla sintesi organica, che quelli eventualmente originati da processi degradativi.

Il Buflomedil cloridrato è un farmaco vasoattivo studiato per questo scopo.

### PARTE SPERIMENTALE

L'analisi strutturale della molecola organica di sintesi Buflomedil cloridrato, a spiccata azione vasoattiva, è stata effettuata con la spettrofotometria di massa. Il composto è stato sintetizzato con la seguente reazione:

nella prima fase, il cloruro di 4 cloro butirile reagisce con l'1,3,5 trimetossibenzene secondo un meccanismo di sostituzione elettrofila; la successiva reazione con pirrolidina porta alla formazione del buflomedil cloridrato.

La temperatura deve essere rigorosamente controllata, per evitare che l'acido di Lewis possa produrre dimetilazione sul gruppo metossi con conseguente formazione di impurezze (orto-idrossi-4', 6'-dimetossi-4-cloro-butirrofenone e para-idrossi-4', 6' dimetossi-4-cloro-butirrofenone).

Lo scopo del lavoro è stato quello di mettere a punto una tecnica analitica in grado di evidenziare tutte le possibili impurezze di origine sintetica e degradativa del prodotto e consentire di valutare la degradazione specifica in condizioni fisiche particolari.

Le tecniche analitiche normalmente utilizzate per questi scopi sono la gas-cromatografia (GC) e la cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC). La letteratura mondiale è ricca di lavori scientifici che prendono in considerazione la gas-cromatografia (GC) come tecnica analitica possibile per analizzare le impurezze ed il principio attivo. Tuttavia mentre la GC trova applicazione in lavori di chimica clinica per la maggiore sensibilità che questa tecnica, associata alla spettrometria di massa, offre rispetto all'HPLC nel caratterizzare eventuali metaboliti (21, 22, 23), la cromatografia liquida ad alta risoluzione meglio si



Tabella 1 – Elementi di calcolo per la determinazione dei parametri statistici

n-di analisi	Tr para-idrossi 1-6 dimetossi-4- clorobutirro- fenone	Tr Trimetossi- benzene	Tr Trimetossi-4- clorobutirro- fenone	Tr Buflomedil	Tr idrossi dimetossi-4- clorobutirro- fenone
1	6.22	7.79	9.24	11.07	13.32
2	6.20	7.78	9.21	11.09	13.35
3	6.19	7.75	9.23	11.04	13.37
Tr	6.20	7.77	9.22	11.06	13.33
s	0.016	0.021	0.017	0.021	0.025
CV%	0.25	0.27	0.18	0.023	0.19
Tr-Tempo di ritenzione medio $\frac{Tr_1 + Tr_2 + Tr_3}{3}$					
n°-numero delle analisi					
s -deviazione standard: $\sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$					
CV%coefficiente di variazione percentuale relativa $\frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$					
$\bar{x} = \frac{\sum x}{N}$ ; $\bar{y} = \frac{\sum y}{N}$ ;					
$b = \frac{\sum (xy) - \bar{x} \sum (y)}{\sum (x^2) - \bar{x} \sum (x)}$ ; $a = \bar{y} - b\bar{x}$					
$y = bx + a$					
$r = \frac{N \sum xy - \sum x \cdot \sum y}{\sqrt{[N \sum x^2 - (\sum x)^2][N \sum y^2 - (\sum y)^2]}}$					
dove:					
x = quantità iniettata					
y = risposta del rivelatore					
N = numero delle coppie di punti (x,y)					
$\bar{x}$ e $\bar{y}$ = medie aritmetiche					
a = intercetta sull'asse x					
b = pendenza della retta					
$y = bx + a$ : equazione della retta					
r = coefficiente di correlazione					

Tabella 3 – Dati analitici relativi alle impurezze contenute nella specialità medicinale Emoflux

Impurezze	x mg/ml	Tit. %	DS+/-	CV%
Paraidrossi-4-6 dimetossi-4- clorobutirrofenone	0.136	0.091	0.0043	3.21
Trimetossibenzene	—	—	—	—
Trimetossi-4- clorobutirrofenone	—	—	—	—
Ortoidrossi-4-6 dimetossi-4- clorobutirrofenone	2.530	1.69	0.104	4.12

Tabella 4 – Dati analitici relativi alle impurezze contenute nella specialità medicinale Bufene

Impurezze	x mg/ml	Tit. %	DS+/-	CV%
Paraidrossi-4-6 dimetossi-4- clorobutirrofenone	0.049	0.0033	0.0025	5.513
Trimetossibenzene	—	—	—	—
Trimetossi-4- clorobutirrofenone	—	—	—	—
Ortoidrossi-4-6 dimetossi-4- clorobutirrofenone	—	—	—	—

Tabella 2 – Elementi di calcolo per la valutazione della linearità del sistema

Prodotto	Eq. della retta	coef. di corr. (r)	interl.di tarat.
Paraidrossi – 1-6 dimetossi-4- clorobutirrofenone	$y=45.84x+2.07$	1.036	0.05-0.30
Trimetossibenzene	$y=99.33x+0.33$	0.998	0.05-0.30
Trimetossi – 4-clorobutirrofenone	$y=75.94x+2.45$	0.998	0.05-0.30
Buflomedil	$y=54.18x-24.68$	0.996	3.0-5.0
Ortoidrossi-1-6 dimetossi-4- clorobutirrofenone	$y=18.49x-2.54$	0.997	0.5-3.0

Tabella 6 – Dati analitici relativi alle impurezze contenute nella specialità medicinale Loftyl

Impurezze	x mg/ml	Tit. %	DS <sup>±</sup>	CV%
Paraidrossi-4-6 dimetossi-4-clorobutirrofenone	0.0125	0.025	0.0005	4.2
Trimetossi-benzene	0.0188	0.033	0.0005	2.93
Trimetossi-4-clorobutirrofenone	Tracce	—	—	—
Ortoidrossi-4-6 dimetossi-4-clorobutirrofenone	0.0965	1.93	0.0029	3.16

Tabella 7 – Dati analitici relativi alle impurezze contenute nella specialità medicinale Buflan

Impurezze	x mg/ml	Tit. %	DS <sup>±</sup>	CV%
Paraidrossi-4-6 dimetossi-4-clorobutirrofenone	Tracce	—	—	—
Trimetossi-benzene	0.057	0.114	0.0016	2.83
Trimetossi-4-clorobutirrofenone	Tracce	—	—	—
Ortoidrossi-4-6 dimetossi-4-clorobutirrofenone	—	—	—	—

Tabella 5 – Dati analitici relativi alle impurezze contenute nella specialità medicinale Irrodan

Impurezze	x mg/ml	Tit. %	DS <sup>±</sup>	CV%
Paraidrossi-4-6 dimetossi-4-clorobutirrofenone	0.0122	0.240	0.0005	4.32
Trimetossi-benzene	0.075	0.149	0.0028	3.80
Trimetossi-4-clorobutirrofenone	0.044	0.089	0.0008	1.97
Ortoidrossi-4-6 dimetossi-4-clorobutirrofenone	1.25	2.499	0.045	3.63

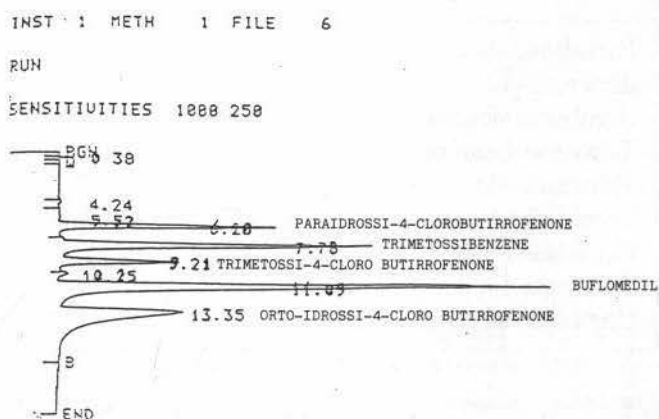
adatta alle problematiche di questa ricerca perché non richiede elevate sensibilità.

L'HPLC inoltre permette una maggiore sensibilità in

termini di struttura organica analizzata e consente di operare in condizioni di lavoro che non richiedono l'impiego di elevate temperature che potrebbero interferire sulla cinetica delle reazioni di degradazione in modo diretto e indirettamente sulla significatività del risultato.

La tecnica per HPLC consentendo scambi veloci tra fase mobile e fase stazionaria degli analiti permette infine una notevole riduzione dei tempi di analisi ed un incremento dell'efficienza delle colonne rispetto alla cromatografia liquida classica su colonna.

La tecnica analitica messa a punto ha consentito di evidenziare in una unica soluzione la presenza delle impurezze quali il trimetossi-4-clorobutirrofenone e il trimetossi benzene derivanti dalla reazione di sintesi ed il paraidrossi-4-cloro-butirrofenone e l'orto-idrossi-4-clorobutirrofenone quali prodotti derivanti dalla degra-



INST	1	METH	1	FILE	6
RUN				2:26.9	0/0/0
SENSITIVITIES	1000	250			
TIME	AREA	BC	RRT	RF	C NAME
0.38	0.0251	U	0.038	1.000	0.0052
4.24	0.7818	U	0.424	1.000	0.1603
5.52	1.3060	T	0.552	1.000	0.2681
6.20	56.9753	T	0.620	1.000	11.6945
7.78	104.7808	T	0.778	1.000	21.5068
9.21	35.5148	T	0.921	1.000	7.2896
10.25	3.8912	U	1.025	1.000	8.6345
11.09	180.3468	T	1.109	1.000	37.0172
13.35	104.3763		1.335	1.000	21.4238
TIME	FUNC	NEW	URLUE		
21.83	D1	21.83			

Fig. 1 – Cromatogramma del principio attivo e delle impurezze



Tabella 8 – Test di stabilità per le specialità in gocce Bufene

Impurezze	x mg/ml	Tit.%	DS <sup>+/</sup>	CV%	Tit.% iniziale	Δ%
Paraidrossi-4-6 dimetossi-4- clorobutirrofenone	0.34	0.227	0.0129	3.81	0.0033	+0.224
Trimetossibenzene	0.406	0.270	0.0170	4.27	–	+0.270
Trimetossi-4- clorobutirrofenone	0.123	0.082	0.0048	3.95	–	+0.082
Ortoidrossi-4-6 dimetossi-4- clorobutirrofenone	1.037	0.692	0.0032	3.13	–	+0.692

Tabella 9 – Test di stabilità per la specialità in fiale Buflan

Impurezze	x mg/ml	Tit.%	DS <sup>+/</sup>	CV%	Tit.% iniziale	Δ%
Paraidrossi-4-6 dimetossi-4- clorobutirrofenone	0.399	0.799	0.0112	2.82	–	+0.799
Trimetossibenzene	0.188	0.376	0.0068	3.66	0.114	+0.262
Trimetossi-4- clorobutirrofenone	0.097	0.194	0.0038	3.97	–	+0.194
Ortoidrossi-4-6 dimetossi-4- clorobutirrofenone	2.304	4.608	0.0655	2.81	–	+4.608

dazione oltre, naturalmente, al Buflomedil-cloridrato.

Le condizioni di lavoro hanno riguardato:

- la messa a punto delle condizioni sperimentali per la separazione delle sostanze prese in esame;
- la costruzione della retta di regressione per ogni sostanza presa in esame oltre alla definizione dei dati statistici (v. Tab. 1, 2);
- la determinazione del buflomedil-cloridrato nelle specialità medicinali attualmente in commercio ed eventuale valutazione delle impurezze presenti (Tab. 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9);
- test di stabilità.

## CONDIZIONI SPERIMENTALI

La migliore definizione qualitativa è stata ottenuta alle seguenti condizioni sperimentali:

- cromatografo per HPLC corredato da rivelatore

spettrofotometrico a lunghezza d'onda variabile e di integratore;

- lunghezza d'onda di lavoro 280 nm;
- iniettore a loop da 175 µL;
- velocità di flusso 1,5 mL/min.;
- velocità della carta 0,3 cm/min.;
- colonna a fase inversa RP 8 dimensioni 25 cm 4,6 mm diametro int.: 7 µm;
- eluizione: isocratica;
- temperatura ambiente T = 25 °C;
- eluente: miscela acetonitrile tamponata pH 4 (80:20).

## RISULTATI E CONCLUSIONI

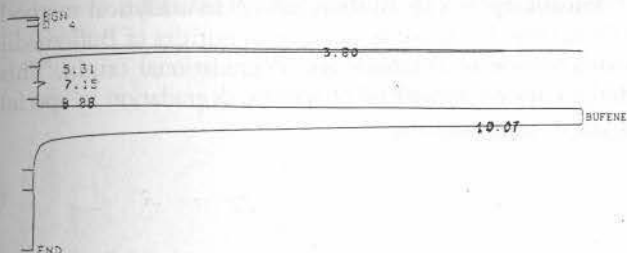
La determinazione delle impurezze nei principi attivi usati dalle industrie farmaceutiche è una necessità imperativa oltre che costituire una qualificazio-

TIME FUNC NEW VALUE  
16.34 D1 16.34

INST1 METH 1 FILE 16

RUN 9

SENSITIVITIES 1000 250



INST 1 METH 1 FILE 16  
RUN 9 4: 27.4 0/0/0

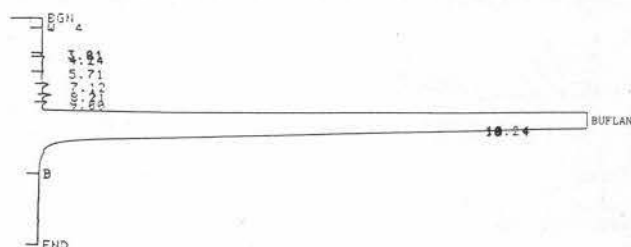
SENSITIVITIES 1000 250

TIME	AREA	BC	RRT	RF	C NAME
3.80	96.8140	T	0.380	1.000	7.4544
5.31	1.3557	T	0.531	1.000	0.1045
7.15	1.9527	T	0.715	1.000	0.1564
8.88	1.1084	T	0.888	1.000	0.0855
10.07	1195.7862	T	1.007	1.000	92.1191

INST 1 METH 1 FILE

RUN 13

SENSITIVITIES 1000 250



INST 1 METH 1 FILE 20  
RUN 13 4: 59.6 0/0/0

SENSITIVITIES 1000 250

TIME	AREA	BC	RRT	RF	C NAME
3.81	0.5865	U	0.381	1.000	0.0488
4.24	1.0901	T	0.424	1.000	0.0891
5.71	1.7365	T	0.571	1.000	0.1428
7.12	2.4064	T	0.712	1.000	0.1968
8.21	2.3381	T	0.821	1.000	0.1912
9.00	1.6008	T	0.900	1.000	0.1389
10.24	1213.1532	T	1.024	1.000	99.2020

Fig. 2 – Campione di Bufene prima del trattamento termico.

Fig. 4 – Campione di Bufene prima del trattamento termico.

ne del prodotto industriale.

Gli intermedi di sintesi, i prodotti di degradazione di varia natura, la formazione di oligomeri, i solventi residui, possono dare problemi di varia tossicità o sensibilizzazione, non sempre correttamente evidenziati, soprattutto se si tiene conto dell'uso continuo che si fa di questi prodotti. È quindi fondamentale l'acquisizione sperimentale di un metodo analitico rapido, selettivo e specifico che evidenzi in maniera inconfutabile la purezza di questi farmaci.

Nel caso del Buflomedil cloridrato, la definizione della purezza in relazione alla possibilità di presenza degli intermedi di sintesi è prioritaria a qualsiasi altra indicazione.

Nella fase di sintesi, è stato riscontrato che la temperatura è un parametro significativo a garantire la stabilità del prodotto, a causa della formazione di prodotti di degradazione (paraiddrossi-4-clorobutirrofenone e ortoidrossi-4-clorobutirrofenone).

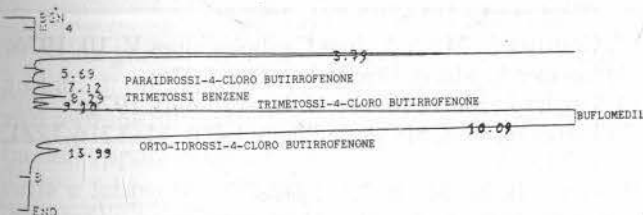
Lavori di letteratura sull'analisi del Buflomedil cloridrato in H.P.L.C. e G.C. in liquidi biologici sono noti, tuttavia non si conoscono metodi analitici in grado di evidenziare oltre al Buflomedil cloridrato le sue

TIME FUNC NEW VALUE  
19.20 D1 19.20

INST1 METH 1 FILE 9

RUN 2

SENSITIVITIES 1000 250



INST 1 METH 1 FILE 9  
RUN 2 0:24.3 0/0/0

SENSITIVITIES 1000 250

TIME	AREA	BC	RRT	RF	C NAME
3.79	90.0352	T	0.379	1.000	7.4127
5.69	2.6219	U	0.569	1.000	0.2159
7.12	4.7454	T	0.712	1.000	0.3907
8.29	5.3916	T	0.829	1.000	0.4439
9.10	3.4267	T	0.910	1.000	0.2821
10.09	1097.6870	T	1.009	1.000	90.3743
13.99	10.6924	T	1.399	1.000	0.8803

Fig. 3 – Campione di Bufene dopo trattamento termico.

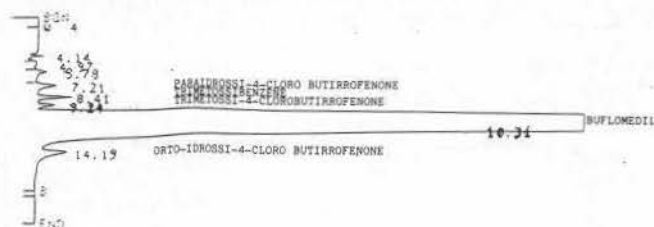


TIME FUNC NEW URLUE  
10.19 D1 10.19

INST 1 METH 1 FILE

RUN 5

SENSITIVITIES 1000 250



TIME	AREA	BC	RRT	RF	C NAME
4.14	1.4237	V	0.414	1.000	0.1116
4.97	2.7846	T	0.497	1.000	0.2183
5.78	6.7283	T	0.578	1.000	0.5276
7.21	9.6131	T	0.731	1.000	0.7538
8.41	8.0227	T	0.841	1.000	0.6291
9.24	5.6041	T	0.924	1.000	0.4394
10.31	1226.3014	T	1.031	1.000	96.1556
14.19	14.8518		1.419	1.000	1.1645

Fig. 5 – Campione di Bufene dopo trattamento termico.

impurezze di sintesi e di degradazione. Il metodo per H.P.L.C. da noi studiato è risultato rispondente per la definizione di questa problematica nelle cinque specialità medicinali del commercio investigate.

L'esame dei dati statistici e sperimentali (v. fig. 1, 2, 3, 4, 5, Tab. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9) hanno evidenziato la presenza delle impurezze distribuite in maniera diversa per forme farmaceutiche e per concentrazioni sottolineando che le operazioni e le manipolazioni di produzione possono innescare reazioni di degradazione.

**Riassunto.** – Lo scopo del presente lavoro è stato quello di mettere a punto una tecnica analitica (HPLC) in grado di evidenziare le possibili impurezze di origine sintetica e degradativa del Buflomedil cloridrato e di consentire la valutazione della degradazione specifica in condizioni fisiche particolari.

**Résumé.** – Les Auteurs proposent et expérimentent une technique analytique (HPLC) apte à mettre en évidence les impuretés synthétiques et de dégradation du "Buflomedil

chlorhydrate" et à permettre l'évaluation de la dégradation spécifique en particulières situations physiques.

**Summary.** – The Authors set-up an analytical method (HPLC) able to show the possible impurities of Buflomedil hydrochloride of synthetic and degradational origin. This method allows evaluation of specific degradation in special physical conditions too.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Rieger H., Baier H., Schroder et al.; *Thromb. Res.* 17: 589-593, 1980;
- 2) Wurzinger L., Blasberg P., Vehr H.J., *Thromb. Haemostas* 42 (1): 133, 1979;
- 3) Belopavlovic M., Buchtal A., *Anaesthesia* 35: 235-245, 1980;
- 4) Hakim A.M., Moss G., *Surg. Forum* 27: 479-499, 1976;
- 5) Kessler M., Hoper J., Krumme B., *Anesthesiol* 45: 184 197, 1976;
- 6) Pohl U., Guggi M., Hopper J. et al., 11th European Conference for Microcirculation, bibl. anat. in press, 1980;
- 7) Dormandy J.A., *Angiology*, 32 (10), 714, 1981;
- 8) Strano A., Davi G., Avellone G. et al.; in "Advances in Haemostasis and Thrombosis" ed. by Ettore Maporana centre, 217-226, 1983;
- 9) Fargrell B., *Vasa* 5:4, 366, 1975;
- 10) Fargrell B., Sonnenfeld T., Cronenstrander, et al., *Basel, Karger Bibl. anat.* 18: 385, 1979;
- 11) Hess H., Mietaschk A., Ingrisich H., *Disch Med. Wochenschr* 105: 787-791, 1980;
- 12) Gournay J., Mises A. *Jour Cardiologiques* V. 10, 1976;
- 13) Chemet J., *Mé. d. Practic* 1/2: 609, 1976;
- 14) Grellet J., *Mé. d. Int.* 11, n. 10, 436-440, 1976;
- 15) Perrin A., *Gaz. Mé. d. de France* 84, n. 11: 1216-1221, 1977;
- 16) Gouin B., *Sc. Mé. d.* 7:3, 1976;
- 17) Gay G., Vuillaume C., *Ann. Mé. d. de Nancy* 16: 1115, 1977;
- 18) Cloarec M., *Mé. d. Practic.* 3:86, 1977;
- 19) Gobetti M., di Bitetto M. and Rossi R., *Journal of Chromatography* 476, 327-331, 1989;
- 20) Thomas E.W., *J. Chromatography* 228, 387, 1982;
- 21) Marzo A., Locarelli C., *Journal of Chromatography*, 427, 345-350, 1988;
- 22) Gundert U., Remy E., Weber G., Lam L., Chido W., Mann and Aynilian G.H., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 20, 459, 1981;
- 23) Vanhoutte P.M., Aarhus L.L., Coen E., Lorenz R.R. and Rimele T., *J. Pharmacol. Exp Ther.*, 227, 613, 1983.

## LEIOMIOMA DELLA PARETE VESCICALE: PRESENTAZIONE DI UN CASO

A. Raugei

I. Vici

R. Brigadini\*

### INTRODUZIONE

Il riscontro di leiomiomi di grosse dimensioni della parete vescicale è un reperto estremamente raro in letteratura (1).

Nonostante l'introduzione nella routine diagnostica dell'esame ecografico abbia reso più frequenti la loro evidenziazione, tali reperti rimangono estremamente rari.

La diagnosi di neoplasia benigna della parete muscolare della vescica rimane difficile nonostante l'impiego di metodiche ad alto potere di definizione (RMN) e l'intervento chirurgico rimane la base della diagnosi e della terapia.

### MATERIALI E METODI

Una giovane donna di 32 anni, che aveva sempre goduto di buona salute ed aveva avuto una gravidanza a termine all'età di 27 anni, ha eseguito una ecografia dell'apparato urinario e dello scavo pelvico per disuria e febbri urosettiche.

Tale ecografia metteva in risalto, oltre al campo uteroannessiale nella norma, una massa solida al livello del pavimento vescicale, in sede iuxtratrigonale a larga base di impianto aggettante nel lume di 40 x 80 mm di diametro.

Venuta alla nostra osservazione ha eseguito una cistoscopia, una Rx urografica ed una Risonanza Magnetica Nucleare dello scavo pelvico che confermavano detta neoformazione ad insorgenza dalla parete vescicale, sottomucosa e non infiltrante gli stromi circostanti (fig. 1 e fig. 2).

Veniva posta l'indicazione chirurgica.

### RISULTATI

L'intervento con accesso laparotomico permetteva, dopo aver aperto la vescica, di visualizzare in sede retrotrigonale un notevole sollevamento del pavimento vescicale con compressione degli osti ureterali.

L'incisione della mucosa metteva in risalto una neoformazione grossa come un mandarino che presentava un perfetto piano di clivaggio con i tessuti circostanti.

Dopo che l'esame istopatologico estemporaneo dava per certo un reperto di leiomioma, si procedeva alla sua enucleazione, seguendone il piano chirurgico di clivaggio.

### DISCUSSIONE

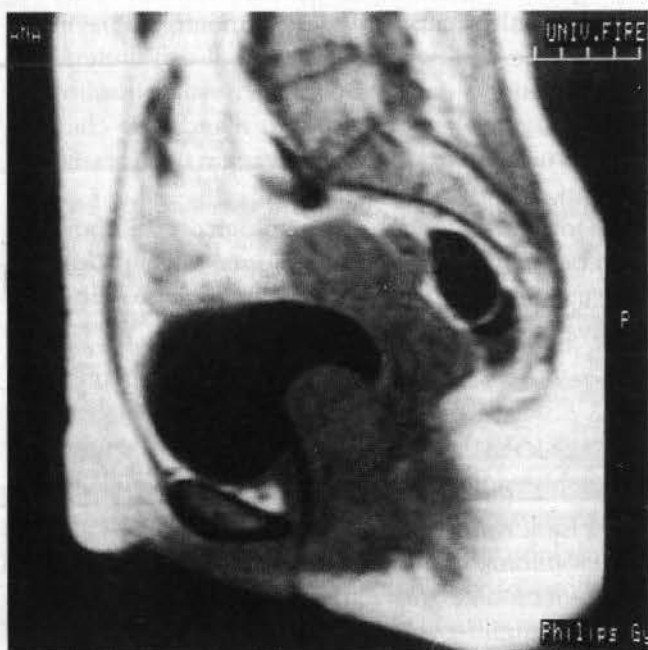
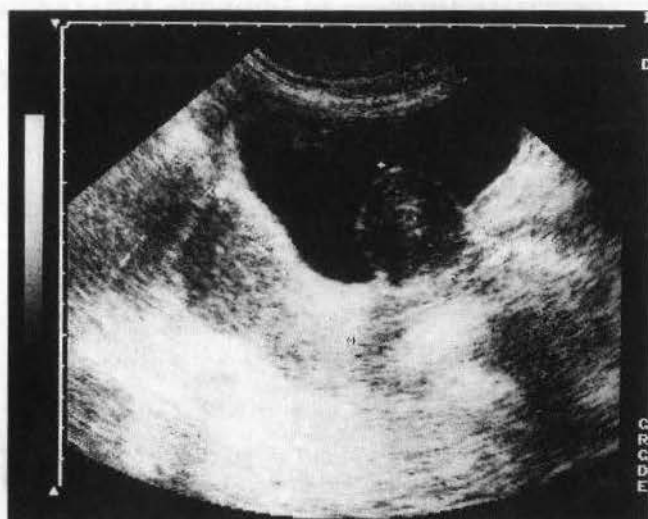
I tumori non epiteliali benigni della vescica, come leiomiomi, neurofibromi, angiomi, rappresentano una percentuale trascurabile e anche associate alle forme maligne come il rhabdomyosarcoma botrioide dei bambini e i leiiosarcomi ed i linfosarcomi dell'anziano non raggiungono l'1% dei tumori vescicali nel loro complesso.

Questo fa di questa descrizione un caso molto raro anche per la sintomatologia clinica e la sede vescicale di insorgenza.

Anche esami sofisticati come la Risonanza Magnetica Nucleare dello scavo pelvico sebbene avesse dato indizi di benignità non erano stati in grado di chiarire la diagnosi preoperatoria.

Nell'anamnesi non esistevano fattori predisponenti né derimenti per la etiopatogenesi di tale neoformazione in tale sede.





A due anni non sono presenti recidive in nessuna parte del detrusore della giovane paziente.

**Riassunto.** – I leiomiomi della parete vescicale sono assai rari. Nonostante un'accurata valutazione ecografica e radiologica, spesso si perviene alla diagnosi solamente con l'atto chirurgico.

In questo lavoro è riportato il caso clinico di una donna di 32 anni.

**Résumé.** – Les leiomiomes de la paroi de la vessie son très rares. Malgré une soignée évaluation échographique et radiologique, souvent on arrive au diagnostic seulement avec l'acte chirurgical.

Dans ce travail est reporté le cas clinique d'une jeune femme âgée de 32 ans.

**Summary.** – Large leiomyoma of bladder wall is very uncommon. Despite an accurate ultrasonographic and radiological evaluation surgery is required to achieve the diagnosis.

The case of a 32 years old woman is reported.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Firedman N.B. e Ash J.E.: «Timors of the urinary bladder». Atlas of tumorpatology: Fasc. 31, Armed Forces Institute of Patology, Washington, 1959.

## **PROPOSTA PER UNA VALUTAZIONE OMOGENEA DELL'IDONEITÀ VISIVA PER L'AMMISSIONE NEI CORPI DI POLIZIA (ARMA DEI CARABINIERI, GUARDIA DI FINANZA, POLIZIA DI STATO) (1)**

**T.Col.me. D. Florio\***

**A.U. Magnasco\*\***

**E. Gandolfo\*\***

### **INTRODUZIONE**

Nel nostro Paese le diverse Forze di Polizia hanno stabilito recentemente una più efficace cooperazione tra loro per una maggiore integrazione sia a livello organizzativo che operativo.

I compiti d'istituto divengono pertanto sempre più complementari e ne consegue la necessità di stabilire requisiti psico-fisici comuni per gli aspiranti agenti delle Forze di Polizia (Arma dei Carabinieri, Guardia di Finanza e Polizia di Stato).

La funzione visiva è tra i più importanti requisiti richiesti e quindi durante le visite d'arruolamento deve essere valutata nel modo migliore tenendo presente che le Commissioni mediche esaminano un gran numero di aspiranti e che non sempre è disponibile lo specialista oculista.

Si è ritenuto utile elaborare, partendo dall'esame della normativa vigente, una procedura di valutazione omogenea ed eseguibile dal medico non specialista.

Attualmente i requisiti visivi richiesti per l'Arma dei Carabinieri sono identificabili nel "coefficiente 2" delle direttive per delineare il profilo sanitario dei soggetti giudicati idonei al servizio militare e che richiedono:

– funzione visiva uguale o superiore a complessivi 16/10 e non inferiore a 7/10 nell'occhio che vede di meno (l'acutezza visiva senza correzione di lenti deve essere uguale o superiore a 12/10 complessivi con 5/10 per l'occhio che vede di meno); campo visivo, senso cromatico e motilità oculare normali.

Per la Guardia di Finanza i requisiti riportati sulla

G.U. n. 6-IV Serie Speciale – del 21-1-1992 all'art. 12 sono:

– visus non inferiore a 9/10 in ciascun occhio. Detto visus può essere raggiunto anche con lenti correttive. L'eventuale vizio di refrazione, in ogni caso, non deve essere superiore ai seguenti limiti massimi:

a) miopia e ipermetropia: 3,5 diottrie in ciascun occhio;

b) astigmatismo regolare (miopico od ipermetropico): 3,5 diottrie in uno degli assi;

c) astigmatismo composto (miopico od ipermetropico): 3,5 diottrie quale somma del potere sferico ed astigmatico in uno degli assi;

d) astigmatismo misto (miopico od ipermetropico): 3,5 diottrie quale somma del potere sferico ed astigmatico;

e) anisometropia non superiore a 3 diottrie;

– visione binoculare normale;

– campo visivo normale;

– senso cromatico normale accertato con la serie "maggiore" delle matassine colorate. Per gli aspiranti del contingente di mare, la sensibilità ai colori sarà accertata con le tavole pseudoisocromatiche.

I candidati con vizi visivi devono portare seco alla visita medica le proprie lenti correttive "a tempiali".

La rilevazione dell'acuità visiva per detti candidati sarà effettuata con lenti "a tempiali" e non con quelle "a contatto".

Saranno causa di inidoneità le malattie dell'occhio e dei suoi annessi che possono pregiudicare la completa funzionalità visiva.

Per la Polizia di Stato i requisiti visivi sono riportati dal supplemento della G.U. n. 49 del 18-2-1984:

– normalità del senso cromatico e luminoso;

– acutezza visiva naturale: non inferiore a 12/10 complessivi con non meno di 5/10 nell'occhio che vede meno.

(1) Comunicazione presentata al 10° Congresso Nazionale Società Italiana di Ergoftalmologia e Traumatologia Oculare – Punta Ala, 13-14-15 maggio 1994.



Sono causa di inidoneità le malattie croniche e le imperfezioni del globo oculare, delle palpebre, dell'apparato lacrimale nonché i disturbi della motilità oculare estrinseca.

Quindi può essere ammesso nella Guardia di Finanza, per esempio, un miope di medio grado (1) con correzione tollerata di 3,5 diottrie, mentre per la Polizia di Stato è indispensabile un visus naturale di almeno 5/10 in un occhio e di 7/10 nell'altro realizzandosi in questo modo una notevole discrepanza valutativa.

Inoltre il bando di ammissione nella Polizia di Stato non prende in considerazione l'esame del campo visivo, mentre prevede la normalità del senso luminoso che è una funzione non facilmente indagabile, se non con metodiche sofisticate e complesse.

Nel proporre i requisiti dell'idoneità visiva si è tenuto conto della distribuzione delle ametropie nei giovani-adulti (fig. 1) (2, 3), dell'età degli aspiranti compresa tra i 18 e i 30 anni, dell'uso delle armi da fuoco e delle particolari mansioni svolte dagli operatori nelle più diverse condizioni ambientali di impiego.

## PROPOSTA PER UNA VALUTAZIONE OMOGENEA DELL'IDONEITA' VISIVA

L'accertamento dei requisiti visivi deve essere preceduto da una raccolta dei dati anamnestici da parte del medico esaminatore con particolare attenzione alle ma-

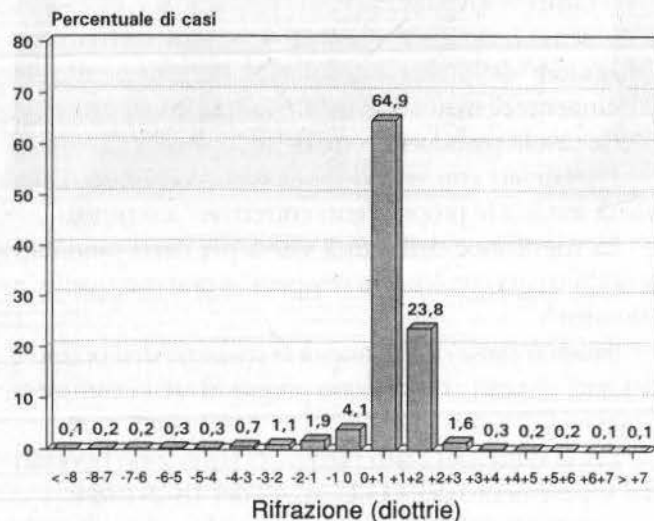


Fig. 1 – Distribuzione delle ametropie in un campione rappresentativo della popolazione.  
(da A.G. Bennet & J.L. Francis, modificata).

lattie ed interventi chirurgici oculari, all'uso di lenti a tempiale e a contatto, all'esame del segmento anteriore dell'occhio e dei suoi annessi. A riguardo, considerando le mansioni affidate alle Forze di Polizia, dovrà essere riscontrata in sede di accertamento l'integrità dei mezzi diottrici. Infatti attualmente la chirurgia refrattiva, compresa la correzione delle ametropie con laser ad eccimeri, non è priva di complicanze post-operatorie, seppur in un numero limitato di casi, tali da non garantire nel tempo il risultato del trattamento effettuato (4, 5, 6, 7, 8).

Si ritiene che per l'ammissione ai concorsi di agente delle Forze di Polizia, il candidato debba possedere un visus naturale non inferiore ai 12/10 complessivi, quale somma del visus dei due occhi, con non meno di 5/10 naturali in un occhio; la misurazione dovrà essere effettuata con un ottotipo contenente gli "anelli di Landolt" posto alla distanza di 5 metri dall'aspirante (fig. 2) in ambiente con illuminazione compresa tra 0,1 e 1,25 volte la luce di fondo dello stesso ottotipo (9, 10).

Senso cromatico normale accertato secondo le norme d'uso delle tavole pseudoisocromatiche di Ishihara (19). Poiché questo test non permette una valutazione quantitativa del difetto e può, in alcuni casi, sovrastimare lievi alterazioni del senso cromatico ancora nei limiti

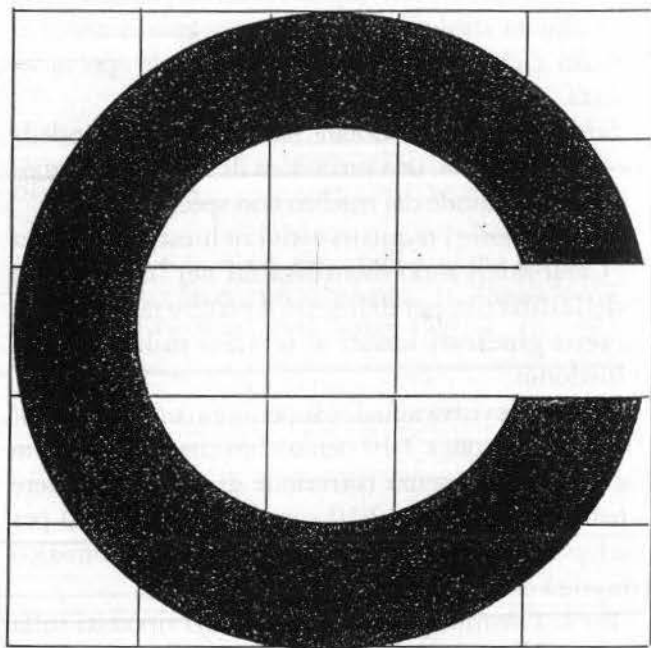


Fig. 2 – Rappresentazione di un anello di Landolt: lo spessore e l'apertura della figura sono 1/5 del diametro dell'intero anello.

della norma, nei casi dubbi si ricorrerà al Panel D-15 desaturato.

Il Panel D-15 desaturato, rispetto al più completo 100 Hue test, è di più facile e veloce esecuzione, poiché è costituito soltanto da quindici pedine colorate, contrassegnate sul retro, in grado di classificare con notevole precisione su un tracciato, secondo un asse prestabilito, le discromatopsie (11, 12).

Visione binoculare: valutazione del corretto allineamento dei globi oculari mentre il candidato fissa un carattere dell'ottotipo posto a 5 metri; studio dei movimenti di versione oculare nelle nove posizioni di sguardo e accertamento dell'assenza di nistagmo.

Campo visivo: l'accertamento del campo visivo con gli apparecchi attualmente disponibili che integrano l'esame di varie funzioni quali l'acutezza visiva, la motilità oculare, il senso cromatico e il campo visivo è apparso inadeguato per uno screening perimetrico, anche grossolano; pertanto i candidati si dovranno presentare con un esame del campo visivo recente (risalente a non più di sei mesi prima) ed eseguito con finalità medico-legali presso una struttura del Servizio Sanitario Nazionale.

L'esame dovrà presentare caratteristiche minime di accuratezza e il referto sarà corredato di una copia del tracciato perimetrico manuale o computerizzato.

Perimetria manuale cinetica di Goldmann: almeno 3 isoptere di cui una periferica (IV/4), una intermedia (I/3) ed una centrale (I/1); l'ampiezza isoptERICA media dovrà essere: con stimolo IV/4  $> 70^\circ$ ; con stimolo I/3  $> 40^\circ$ ; con stimolo I/1  $> 10^\circ$ . Dovranno inoltre mancare scotomi di tipo non fisiologico.

Perimetria computerizzata: esami sopraliminari di tutto il campo visivo con strategia correlata alla soglia e con meno del 10% dei punti testati difettosi.

Perimetro Octopus: programma 07; perimetro Humphrey: programma 120 punti; perimetro Perikon: programma SS60; perimetro Kowa: programma precision (13, 14, 15).

Sono causa di inidoneità le imperfezioni, le infermità e le malattie croniche del globo oculare, delle palpebre, dell'apparato lacrimale e le alterazioni della motilità dei muscoli oculari estrinseci.

La puntuale esecuzione degli esami funzionali surriferiti permette di evidenziare le principali alterazioni e/o patologie oculari riscontrabili nei candidati che hanno per questi concorsi un'età compresa tra i diciotto

e i trenta anni. Il medico esaminatore ricorrerà alla consulenza dello specialista oculista nei casi di incerta valutazione.

## CONCLUSIONI

È auspicabile che in un immediato futuro tutti i requisiti e non soltanto quelli visivi siano unificati e vengano costituite delle Commissioni mediche uniche per l'ammissione degli agenti nelle Forze di Polizia.

**Riassunto.** — I compiti d'istituto degli agenti delle Forze di Polizia stanno divenendo sempre più complementari e sovrapponibili tra loro.

A tal proposito, gli Autori, dopo aver esaminato i requisiti visivi per l'arruolamento degli agenti nelle Forze di Polizia, propongono uno schema valutativo omogeneo.

**Résumé.** — Les tâches des agents des Forces de Police vont devenir toujours plus complémentaires et semblables entre elles.

A ce propos, les Auteurs, ensuite d'avoir examiné la faculté visuelle des agents pour entrer au service dans les Forces de Police, proposent schéma d'évaluation homogène.

**Summary.** — The tasks of Police Force agents are getting more and more complementary and similar.

According to this, the Authors, after examining the visual requirements of the actual regulation for applications to enter the Police Force as agents, suggest an evaluating chart.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Paliaga G.P.: «I vizi di refrazione. Diagnosi e Correzione». Torino, Minerva Medica, 2a ed., 237-250, 1988;
- 2) Bennet A.G., Francis J.L.: «Ametropia and its correction». In: Davson H. (ed.): The eye. New York-London: Academic Press, vol. 4, 133-180, 1962;
- 3) Murialdo U., Grosso S., Morescalchi F., Magnasco A., Colonna A., Traverso C.E.: «Indagine sulla capacità visiva in un campione di giovani adulti». Ann. Oftalmol. Clin. Ocul., 118: 1391-1395, 1992;
- 4) Lohmann C., Gartry D.S., Kerr Muir M.G., Timberlake



- G.T., Marshall J.: «Haze in photorefractive keratectomy origins and consequences: a review». *Lasers Light Ophthalmol*, 4: 15-34, 1991;
- 5) Seiler T., Wollensak J.: «Miopic photorefractive keratectomy with the excimer laser: 1 year follow-up». *Ophthalmology*, 98: 1156-1163, 1991;
- 6) Lohmann C., Fitzke F., Timberlake G., Gantry D.S., Kerr Muir M.G., Marshall J.: «Corneal haze after excimer laser refractive surgery: objective measurements and functional implications». *Eur J. Ophthalmol.*, 1: 173-180, 1992;
- 7) Tucci F.: «Argomenti di medicina legale oculistica». Milano: Fogliazza, 1991;
- 8) Pozzone F., Martini M., Fantinati S.: «Patologia oculistica medico-legale». Noceto (Parma): Editrice SBM, 1987;
- 9) De Gennaro G., De Vitto V.: «Oftalmologia legale». Palermo: Medical Books, 81-101, 1987;
- 10) Chevaleraud J.P., Peyresblanques J.: «Fonction visuelle et aptitude au travail». *Ophthalmologie*, 4: 497-507, 1990;
- 11) Lanthony P.: «Evaluation du Panel D-15 désaturé. I. Méthode de quantification et scores normaux». *J. Fr. Phthamol.*, 9: 843-847, 1986;
- 12) Lanthony P.: «Evaluation du Panel D-15 désaturé. II. Comparaison entre les tests Panel D-15 désaturé et Farnsworth 100-Hue». *J. Fr. Ophthalmol.*, 10: 579-585, 1987;
- 13) Zingirian M., Gandolfo E., Capris P.: «Perimetria: stato attuale. Monografie della Società Oftalmologica Italiana n. 2, 1990». Roma: Esam Futura, 1-104, 1990;
- 14) Gandolfo E., Murialdo U., Musso C., Zingirian M.: «Quantificazione funzionale dei difetti perimetrici». *Atti Soc. Oftalmol. Lombarda*, 41: 387-390, 1986;
- 15) Gandolfo E.: «Functional quantification of the visual field: a new scoring method». *Doc. Ophthalmol. Proc. Series*, 49: 537-540, 1987.

## UROLOGIA

Ingrata prostata  
infida zampogna.  
Ematuria ! Ematuria !  
Da astice di fondale  
a granchio di scogliera:  
"Ventre molle"  
Cucita la vescica  
sfierà note  
lo zampognaro  
al pascolo dell'onda ??

Giovanni Pelillo

Lamento di un vecchio pescatore subacqueo (74 anni)

## RADIOPROTEZIONE: ATTUALITÀ E PROSPETTIVE NEL CAMPO TECNOLOGICO FARMACEUTICO

L. Albertin

P.L. Perruccio

G. Santoni

### INTRODUZIONE

L'interesse nel campo della protezione dalle radiazioni ionizzanti riveste un rilevante ruolo sullo scenario della protezione civile, oltre che nel campo specifico militare. L'incidente di Chernobyl ha fornito una intelligibile dimostrazione di quanto sia importante poter contare su efficaci misure di salvaguardia, sia nel caso di contaminazioni ambientali di vaste proporzioni, che nella eventualità di infortuni nucleari sul lavoro circoscritti.

Ricopre, quindi, un considerevole significato lo studio della protezione chimica dalle radiazioni, cioè l'impiego di farmaci a scopo profilattico e/o terapeutico, che va affrontato in tutti i suoi aspetti:

- nella ricerca farmacologica e tossicologica, per approfondire, fra l'altro, le conoscenze intorno alle interazioni tra radiazioni e organismi viventi;

- nella ricerca chimico-farmaceutica, per l'ottenimento di sostanze attive sempre più efficaci e con effetti collaterali sempre più ridotti;

- nelle innovazioni tecnologiche farmaceutiche, per poter disporre di forme di dosaggio in grado di ottimizzare l'azione terapeutica della molecola impiegata.

Per radiazioni ionizzanti si intendono fotoni in grado di provocare la trasformazione in radicali e/o ioni delle molecole con cui interagiscono. Radiazioni a basso trasferimento lineare di energia (LET) (raggi x, raggi  $\gamma$ , elettroni) producono negli organismi viventi danni provocati principalmente da radicali liberi; radiazioni ad alto LET (neutroni, protoni e particelle  $\alpha$ ) producono danni originati da ioni. Ricordiamo, a questo proposito, che le molecole ionizzate risultano biologicamente inattive [1].

I sintomi indotti da un pan-irraggiamento vanno sotto il nome di sindromi da radiazioni. Queste sindromi si dividono in 3 principali categorie: sindrome midollare, gastroenterica e del sistema nervoso centrale. Elencheremo i principali segni clinici manifestati da dette sindromi: la sindrome midollare colpisce il midollo osseo e presenta

come sintomi caratteristici malessere, dispnea, affaticamento, leucopenia, trombocitopenia e porpora; la sindrome gastroenterica riguarda l'apparato gastroenterale e risulta caratterizzata da malessere, anoressia, nausea, vomito, diarrea, febbre, disidratazione, perdita di elettroliti e collasso circolatorio; la sindrome del sistema nervoso centrale, che interessa principalmente il cervello, si articola in letargia, tremori, convulsioni ed atassia [2].

### SINDROME PRECOCE DEGLI IRRADIATI E PREVENZIONE DEI SINTOMI

Un importante aspetto legato all'irraggiamento è quello concernente la prevenzione dei sintomi della sindrome precoce degli irradiati.

Tra i sintomi della fase iniziale dell'irraggiamento, giocano un ruolo determinante la nausea e il vomito; sul campo di battaglia, non solo compromettono la performance dei combattenti, ma possono comportare serie difficoltà in coloro che indossano maschere allo scopo di proteggersi dagli aggressivi chimici.

Il meccanismo che induce il vomito è duplice:

- periferico, per aumento del tono intestinale, atonia gastrica ed impulsi di origine digestiva diretti verso il centro del vomito;

- centrale, per stimolo dell'area postrema, da parte di sostanze di natura ancora sconosciuta che si formano in seguito all'irraggiamento in distretti periferici dell'organismo, entrano in circolo e raggiungono detta area [3].

I farmaci anti-vomito usualmente impiegati mostrano scarsa efficacia. Il motivo di questo insuccesso può essere attribuito alla aspecificità recettoriale delle sostanze che determinano lo stimolo centrale, gli antiemetici d'uso comune agiscono selettivamente su una sola categoria di recettori (adrenergici o dopaminergici o encefalinergici o colinergici o istaminergici) [4]. Risulta auspicabile lo studio di associazioni di antiemetici in grado di coprire in larga misura il campo recettoriale



interessato. Non andrebbe valutata solo l'efficacia di associazioni qualitativamente differenti, ma anche di associazioni con diversi rapporti quantitativi fra gli antiemetici in combinazione.

D'altro canto, fanno parte della sindrome iniziale dell'irraggiamento con isotopi radioattivi anche uno stato di sonnolenza nel corso delle 6-12 ore successive all'esposizione e alterazioni dell'attività elettrica cerebrale [5] [6]. È stato dimostrato che sia la cisteamina che il WR 2721 sono in grado di prevenire con buona efficacia queste manifestazioni. I farmaci antisonno si sono rivelati poco adatti a questo scopo, in quanto presentano effetti secondari convulsivanti considerevoli. Tra gli anti-convulsivanti, il diazepam determina una diminuzione delle alterazioni dell'attività elettrica cerebrale e possiede anche una certa azione radioprotettiva, dimostrandosi capace di aumentare la dose d'irradiazione letale [3].

#### ASPETTI TECNOLOGICI RELATIVI ALLA PREPARAZIONE DI FARMACI PER LA RADIOPROTEZIONE

I danni provocati sugli organismi viventi da parte delle radiazioni ionizzanti sono determinati da due meccanismi principali: uno diretto ed uno indiretto. Il primo consiste in una interazione diretta tra le radiazioni e le macromolecole cellulari, come gli acidi nucleici, gli enzimi, etc., la quale è in grado di provocare lesioni strutturali sulle macromolecole stesse.

Secondo il meccanismo indiretto, le radiazioni determinano la degradazione delle molecole d'acqua che si trovano in elevata percentuale nelle cellule degli organismi viventi e danno, così, origine ad agenti ossidanti ( $\text{OH}^\bullet$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HO}_2^\bullet$ ,  $\text{R}^\bullet$ ,  $\text{RO}_2^\bullet$ ) [1] (Fig. 1). Questi ossidanti sono in grado di reagire con enzimi ed acidi nucleici provocando danni citoplasmatici e nucleari.

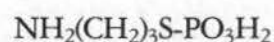
Al fine di ridurre le alterazioni determinate da queste sostanze sulla materia vivente, è stata valutata la possibilità dell'impiego di composti protettori.

Sono state oggetto di studio varie sostanze (cianuri, amine, chelanti, etc.), ma il maggiore successo è stato riscosso dai composti sulfidrilici, con particolare riferimento ad  $\alpha$ -mercaptopropionilglicina, cisteina, glutazione, cisteamina (cisteina decarbossilata) e fosforotioati.

I fosforotioati sono una categoria di composti legata ai sulfidrilici sia dal punto di vista strutturale che da quello del meccanismo d'azione come radioprotettori. L'attività radioprotettiva di un composto generico può essere rappresentata da un parametro denominato FRD

(fattore di riduzione di dose); i composti più efficaci presentano un FRD compreso tra 2 e 3 che corrisponde alla capacità di determinare un aumento della dose letale di irraggiamento di circa il 50%. Il composto noto con la sigla WR 2721, risulta così caratterizzato [3]:

— presenta una struttura chimica simile a quella della cisteamina, con la differenza che conta un gruppo metilenico in più in catena e il mecaptogruppo risulta mascherato da un radicale fosforico;



— il WR 2721 presenta un interessante FRD di 2,7 nei confronti dei raggi gamma [7]; la protezione da neutroni risulta, in generale, più difficoltosa e, nella fattispecie WR 2721 mostra un FRD di 1,4, mentre il suo derivato N-metilico si porta al valore di 2,2 [8]. L'effetto radioprotettore sulle cellule tumorali risulta debole ed inesistente in quanto, tale radioprotettore, penetra difficilmente nelle cellule tumorali rispetto a quelle sane. Questo fenomeno è correlabile al rapporto idrofilia-lipofilia della molecola [9].

L'interesse per i fosforotioati risulta ostacolato dalla difficoltà applicabilità nell'uomo. I motivi di queste difficoltà sono da ricondursi ai seguenti fattori:

- 1) stretto margine tra dose tossica e dose efficace;
- 2) ridotta durata d'azione;
- 3) assenza di attività per via orale.

Le strutture di tipo tiolico risultano suscettibili di degradazione ossidativa che determina una rapida metabolizzazione ed eliminazione della sostanza. La maggiore attività dei fosforotioati nei confronti di altri composti sulfidrilici va attribuita proprio alla protezione del gruppo tiolico da parte del residuo fosforico. L'assenza di attività per via orale può essere correlata ad una idrolisi del legame S-P, favorita dall'acidità gastrica, e alla successiva ossidazione metabolica del tiolo lungo lo stretto tratto gastroenterico [3].

Risulta evidente che per una efficace applicabilità di tali farmaci in terapia è opportuno realizzare forme farmaceutiche in grado di proteggere il principio attivo dalla rapida degradazione. Inoltre, si può valutare la possibilità di progettare unità di dosaggio a rilascio prolungato al fine di incrementare la durata d'azione del farmaco.

Sono state realizzate alcune formulazioni per somministrazione orale a base del composto WR 2721 fra cui ricordiamo liposomi di lecitina e colesterolo [10] [11], che mostrano, tuttavia, problemi di incorporazione del principio attivo nelle vescicole lipidiche, e microsfeere di etilcellulosa. L'etilcellulosa, che riveste le microsfeere,

ha lo scopo di proteggere la sostanza in esse contenuta e di controllarne la liberazione nel tubo digerente.

I risultati ottenuti si sono rivelati interessanti con [3]: diminuzione della tossicità, incremento della durata d'azione che passa da 15-30 minuti (forma libera) a 3 ore e con discreti valori di FRD.

In alternativa alle microsfere, nell'ambito dei sistemi a rilascio sostenuto assumibili per via orale, è possibile pensare alla realizzazione di dispositivi del tipo a matrice idrofila (es. idrossipropilmetilcellulosa) caratterizzati da un relativamente semplice approntamento tecnologico in paragone alle microsfere stesse.

L'altra categoria di sostanze che ha richiamato il nostro interesse è quella dei sulfidrilici propriamente detti. Innumerevoli studi avvalorano l'efficacia dei sulfidrilici nella radioprotezione.

Nagata et al. affermano che la  $\alpha$ -mercaptopro-pionilglicina (MPG) ha manifestato, nelle indagini svolte sul topo, un'attività radioprotettiva contro quantitativi letali di radiazioni ionizzanti ad una dose di 20 mg/kg [12], [13].

Sugahara dimostra che somministrando dosi di MPG di 0,125 mg/ml per 2 giorni a culture di cellule L di topo, prima di sottoporle ad irraggiamento a mezzo raggi X, viene incrementata la LD50 da 120 R a 180 R. Nei pazienti affetti da cancro, 250 mg I.V. di MPG somministrati 20 minuti prima dell'irraggiamento hanno ridotto la gravità della linfopenia, hanno più prontamente ristabilito i livelli dei linfociti e diminuito il numero delle aberrazioni dei cromosomi dopo irraggiamento [13].

Il glutatione somministrato a topi di 7-8 settimane di vita in dosi di 0,5 e 1 mg/kg/giorno i.p. per 3 giorni prima e dopo averli sottoposti a raggi X (600 cGy) diminuisce la mortalità degli animali durante i primi 30 giorni. La diminuzione dei globuli rossi, bianchi e delle piastrine, avvenuta dopo irraggiamento, è stata inibita dal glutatione [14]. Glutatione, cisteina e MPG si dimostrano in grado di inibire i danni causati dai raggi X sul DNA [15].

Barry esamina l'effetto radioprotettivo da parte di composti sulfidrilici sul DNA di *Bacillus Subtilis* irradiato con raggi  $\alpha$ . Da questi studi risulta che cisteina, cisteamina e glutatione mostrano una marcata attività radioprotettiva [16].

La cisteamina manifesta la capacità di proteggere il DNA dai danni causati dalle radiazioni  $\tau$  a bassi dosaggi (0-20 Gy); anche ad alte dosi di radiazioni l'effetto aberrante dei raggi  $\tau$  risulta considerevolmente ridotto [17].

A completamento bibliografico riportiamo altri riferimenti relativi a review riguardanti l'impiego dei

sulfidrilici come radioprotettori [18][19][20][21][22][26]. Tali composti sono caratterizzati da una contenuta durata d'azione e da una ridotta biodisponibilità quando somministrati per via orale. La contenuta durata d'azione può essere attribuita alla rapida e significativa escrezione urinaria, così come evidenziato da Carlsson nel caso della  $\alpha$ -metilpropionilglicina [23]. I problemi di biodisponibilità sono dovuti, nel caso di strutture oligopeptidiche, alla facile rottura dei legami amidici, indotta dalla acidità gastrica e dalle peptidasi enteriche, e alla degradazione ossidativa che si attua durante il transito lungo il tratto gastrointestinale.

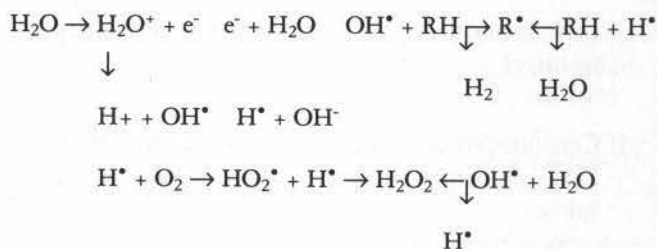


Fig. 1 – Radiolisi dell'acqua e formazione di radicali.

## PROSPETTIVE DI RICERCA

Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare sta definendo una linea di ricerca intesa alla realizzazione di forme farmaceutiche orali in grado, da una parte di assicurare una cessione protratta del principio attivo ( $\alpha$ -mercaptopro-pionilglicina e glutatione) e dall'altra di impedire la sua degradazione lungo il tubo digerente e migliorarne così la biodisponibilità (Tab. 1).

Il problema della ridotta durata d'azione potrà essere affrontato attraverso l'impiego di sistemi a rilascio prolungato. Tali sistemi potranno, inoltre, assicurare un livello plasmatico costante con un probabile miglioramento dell'azione terapeutica ed una diminuzione del numero di somministrazioni giornaliere, con un vantaggio dal punto di vista della compliance del paziente. L'efficacia di tali sistemi a rilascio sostenuto nella somministrazione di farmaci ad azione radioprotettiva trova conferma nella sperimentazione in vivo effettuata da Shani [24] mediante l'impiego di compresse a base di cisteina e cisteamina.

La protezione del farmaco potrà essere realizzata in due principali direzioni:

1) protezione dall'idrolisi gastrica mediante l'impiego di un rivestimento gastroresistente (acetofalato di cellulosa, eudragit etc.);



*Tabella 1 – Schema di progettazione di sistemi per uso orale a base di glutatione o MPG*

Caratteristiche delle forme farmaceutiche in progetto presso lo S.C.F.M.

- 1) Protezione del principio attivo con un rivestimento gastroresistente (Eudragit – Acetofalato di cellulosa)
- 2) Incorporazione di inibitori enzimatici nella preparazione farmaceutica (Antiossidasi – Antipeptidasi)
- 3) Liberazione del farmaco preceduta dal rilascio degli inibitori
- 4) Cessione prolungata del principio attivo mediante l'impiego di matrici idrofile (Idrossipropilmentilcellulosa)

2) incorporazione nella forma di farmaceutica di inibitori dell'attività enzimatica (peptidasica ed ossidasica).

Del resto l'incorporazione di inibitori enzimatici in forme farmaceutiche orali è una possibilità già messa in pratica nell'ambito della somministrazione di farmaci peptidici, come attesta lo stesso Sanders [25].

Al fine di prevenire efficacemente la degradazione del radioprotettore, andrà, inoltre, presa in considerazione l'idea di impiegare dispositivi in grado di liberare con un certo anticipo una quota parte dell'inibitore enzimatico.

Dai riferimenti bibliografici risulta evidente che le sostanze radioprotettive risultano più efficaci se somministrate in anticipo rispetto all'irraggiamento; tuttavia va specificato che, nel caso di incidenti nucleari di vaste proporzioni, è importante poter garantire alla popolazione a rischio un trattamento protratto nel tempo, per salvaguardarla dai contaminanti ambientali ed alimentari la cui presenza potrebbe perdurare a lungo nei luoghi di residenza.

La tabella 2 riporta un elenco delle specialità contenenti sostanze con funzioni tioliche.

*Tabella 2 – Specialità in commercio contenenti sostanze tioliche*

Principio attivo	Specialità	Forma farmaceutica	Ditta produttrice
$\alpha$ Mercaptopropionil-glicina (Tiopronina)	Epatiol	conf (250 mg)	Medici
	Mucolysin 600	cpr	Proter
	Mucolysin	supp	
		bust	
Glutatione	Thiola	fiale IM – EV	Coop. Farmaceutica
		fiale aerosol	
		fialoidi OS	
		scir	
	Thiosol	bust	Coop. Farmaceutica
		conf	
		fiale IV	
		bust	
		fiale aerosol	
Cisteina	Gluthion	fiale IM – IV	CT Piam Biomedica Toscana Boheringer Mannheim
		fiale IM – IV	
		fiale IM – IV	
		fiale IM – IV	
Cisteamina	Rition		
	Tad		
	Tationil		
	Nessuna spec. in commercio		

**Riassunto.** — Gli Autori esaminano gli aspetti biofarmaceutici dei farmaci radioprotettori e le problematiche connesse alla loro somministrazione per via orale. Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare sta delineando una linea di ricerca nel campo tecnologico farmaceutico che prevede il direzionamento del farmaco con l'impiego di polimeri per realizzare una cessione prolungata del principio attivo e con l'impiego di inibitori enzimatici.

**Résumé.** — Les Auteurs examinent les aspects biopharmaceutiques des médicaments pour la radioprotection et les problèmes connexes à l'administration orale.

Des études dans le domaine technologique pharmaceutique pour l'arresamento du médicament avec l'emploi des polymères pour la réalisation d'une prolongée cession du principe actif et avec l'emploi d'inibiteurs enzimatiques ont été commencés par le Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare.

**Summary.** — The Authors examine the biopharmaceutical aspects of radioprotective drugs and the relative problems to their oral administration. The Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare is planning a new line of researches in the pharmaceutical technological field which provides for the addressing of drug with the use of polymers to achieve a prolonged release of the drug and with the use of enzymatic inhibitors.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Kedar Prasad N.: «Handbook of radiobiology». CFC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1984;
- 2) Rubin P., Casarett G.W.: «Clinical radiation pathology». W.B. Saunders, Philadelphia, 852, 1968;
- 3) Fatome M.: «La radioprotection chimique». *Médecine et Armée*, 15, 2, 147-150, 1987;
- 4) Ison P.J., Peroutka S.J.: «Neurotransmitter receptor binding studies predict antiemetic efficacy and side-effects». *Cancer Treat. Reports*, 70, 5, 637-641, 1986;
- 5) Court L., Dufour R., Bassant M.H., Fatome M.: «Modifications de l'activité électrique cérébrale spontanée et évoquée chez le lapin adulte soumis à une irradiation gamma globale». *Radioprotection*, 11, 2, 87-102, 1976;
- 6) Fatome M., Roman V.: «A study of the mechanism of cerebral hyperexcitability after irradiation». *Int. J. Radiat. Biol.*, 46, 4, 421-424, 1984;
- 7) Yuhas J.M.: «Biological factors affecting the radioprotective efficiency of S-2(3-aminopropylamino)ethyl phosphorothioic acid (WR 2721). LD 50/30 doses». *Radiat. Res.*, 44, 621-628, 1970;
- 8) Sigdestad C.P., Grdina D.J., Connor A.M., Hanson W.R.: «A comparison of radioprotection from three neutron sources and 60 Co by WR 2721 and WR 151327». *Radiat. Res.*, 106, 2, 224-233, 1986;
- 9) Yuhas J.M., Davis M.E., Glover D., Brown D.Q., Ritter M.: «Circumvention of the tumor membrane barrier to WR 2721. Absorption by reduction of drug hydrophilicity». *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 8, 3-4, 519-522, 1981;
- 10) Roman V., Bocquier F., Letterier F., Fatome M.: «Action radioprotectrice de la cystéamine incorporée dans les liposomes administrés par voie orale à la souris». *C.R. Séances Acad. Sc.*, 295, 3, 191-193, 1982;
- 11) Jaskierowicz D., Genissel F., Roman V., Berleur F., Fatome M.: «Oral administration of liposome-entrapped cysteamine and the distribution pattern in blood, liver and spleen». *Int. J. Radiat. Biol.*, 47, 6, 615-619, 1985;
- 12) Nagata H., Sugahara T., Tanaka T.: «Radiation protection by 2-mercaptopropionylglycine in mice». *J. Radiat. Res.*, 13, 3, 163-166, 1972;
- 13) Sugahara T.: «Chemical radiation protection by 2-mercaptopropionylglycine». *Advan. Antimicrob. Antineoplastic Chemother.*, Proc. Int. Congr. Chemother., 7th 1971, 2, 825-826, Pub. 1972;
- 14) Hsu Hsue Yin, Yu Hsin Su, Ho Yau Hui: «Radioprotective effects of glutathione on mice irradiated by X-ray Ho Tzu K'o Hsueh», 27, 3, 189-196, 1990;
- 15) Jeon Jeong Dong, Lee Chung Soo, Park Soo Soung: «Roles of oxygen radicals, metal ions and reducing agents in tissue damages caused by X-ray irradiation—Chungang Uidaechi», 11, 3, 195-213, 1986;
- 16) Barry D., Held Kathryn D., Harrop Hilary A.: «Biological aspects of DNA radioprotection». *Radioprot. Anticarcinog.*, [Conf.], 1st 1982, 325-338, Pub. 1983;
- 17) Rix-Montel M.A., Mallet G., Costa A., Vasilescu D.: «Influence of ionizing radiations on DNA in the presence of sulfur containing radioprotectors. 2. Cysteamine protection against-radiations». *Stud. Biophys.*, 89, 3, 205-211, 1982;
- 18) Fatome M.: «Chemical radioprotectors: assessment and prospects». *Radioprotection*, 22, 3, 209-218, 1987;
- 19) Devi Uma P.: «Radiation protectors: a review». *AMPI Med. Phys. Bull.*, 12, 2, 125-146, 1987;
- 20) Fahey R.C.: «Protection of DNA by thiols». *Pharmacol. Ther.*, 39, 1-3, 59-66, 1988;
- 21) Weiss J.F., Simiu M.G.: «Perspectives in radioprotection — Editors pergamon, Oxford U.K., 414 pp, 1988;
- 22) Tamba M.: «Role of thiols in radioprotection: radiation chemical aspects». *Z. Naturforsch., C. Biosci.*, 44, 9-10, 857-862, 1989;
- 23) Carlsson S.M., Denneberg T., Emanuelsson B.M., Kagedal B., Lindgren S.: «Pharmacokinetics of intravenous 2-mercaptopropionylglycine in man». *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 38, 499-503, 1990;
- 24) Shani J., Benita S., Abdulrazik M., Yerushalmi A.: «Efficacy of sustained-release radioprotective drugs in vivo». *Z. Naturforsch., C. Biosci.*, 42, 11-12, 1323-1327, 1987;
- 25) Sanders L.M.: «Drug delivery systems and routes of administration of peptide and protein drugs». *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 15, 2, 95-102, 1990;
- 26) Santoro A., Salvischiani E., Cecchinelli G., Fallai C.: «Revisione critica dei farmaci radioprotettori in situazioni di emergenza nucleare». La Maddalena, 1984;



## VALUTAZIONE DEL PEGGIORAMENTO UDITIVO A LUNGO TERMINE IN LAVORATORI ESPOSTI A RUMORE

Prosser S.      De Filippis C.      Miani C.

### INTRODUZIONE

La finalità delle procedure di screening audiologico cui per legge (decreto leg. 18/8/1991, n. 277) devono essere periodicamente sottoposti gli addetti a lavorazioni rumorose è di individuare, nell'ambito della popolazione testata, una sotto-popolazione in cui vi sia un'elevata percentuale di casi prevedibilmente destinati a sviluppare una ipoacusia da rumore. Tale sottopopolazione viene individuata attraverso il confronto di audiogrammi rilevati a distanza di tempo uno dall'altro, dove ciascun soggetto funge da controllo di sé stesso. Ciò implica la necessità di definire un criterio per decidere se fra i due rilievi vi sia stato un aggravamento di soglia, in qualche modo significativo.

Poiché è dimostrato che gli effetti del rumore si esercitano primariamente nel campo di frequenze fra 3 e 6 kHz (Saunders e coll., 1985), generalmente nel confronto di audiogrammi successivi particolare attenzione viene posta alle variazioni che si verificano a 4 kHz. Tuttavia stabilire il criterio di variazione di una soglia uditiva, oltre il quale il soggetto è considerato a rischio, non è un compito facile. Infatti, poiché il dato di soglia è una misura psicofisica, la sua determinazione soffre di una imprecisione intrinseca. Tra i numerosi fattori di variabilità possono essere elencati: il grado di motivazione del soggetto, la comprensione delle istruzioni, l'effetto di apprendimento, la personalità, le reali fluttuazioni di soglia (Stephens, 1981). Molti fattori, come ad esempio l'invecchiamento del soggetto che si verifica fra un controllo e il successivo, o la stessa variabilità della soglia quando si ripete il rilievo, sono inerenti al soggetto stesso, e sono prevedibili solo da un punto di vista probabilistico. D'altra parte poiché lo screening audiologico strutturato in successivi controlli ha la finalità di prevenire un danno rilevante all'apparato

uditivo, la sua efficienza dipenderà dal criterio scelto per stabilire se vi è stato un aggravamento di soglia fra due successivi controlli. Ponendo ad esempio come criterio di aggravamento un valore di 40 dB, un numero ridotto di individui accedrebbe ai test diagnostici e alle successive misure preventive, mentre un numero eccessivo (falsi negativi), che sicuramente includerebbe individui che già hanno sviluppato un trauma acustico, ne rimarrebbe escluso.

Restringendo invece il criterio a 10 dB, accederebbe ai test diagnostici un numero eccessivo di individui, la maggioranza dei quali sicuramente non dimostrerebbe un trauma acustico (falsi positivi). Poiché la scelta del criterio può avere pesanti implicazioni economiche da parte della struttura che si fa carico del programma di screening, essa deve essere possibilmente fatta su una base razionale. Recentemente Robinson (1991) ha riportato una base di dati cui è possibile riferirsi per calcolare la variabilità "normale", dipendente cioè da fattori extra-rumore, delle soglie uditive per rilievi ripetuti a distanza di circa 1 anno. Tali dati tuttavia erano ottenuti da una popolazione sottoposta ad audiometria automatica, in condizioni altamente standardizzate. Raramente tali condizioni possono essere rispettate eseguendo gli screening in ambiente industriale. Infatti se, come spesso accade i rilievi di soglia sono effettuati a qualche anno di distanza uno dall'altro, non sempre può essere assicurata una assoluta costanza degli ambienti d'esame, degli esaminatori o delle strumentazioni.

Lo scopo di questo lavoro era di valutare le differenze di soglia fra due rilievi audiometrici distanziati di 4-6 anni uno dall'altro, in un gruppo di lavoratori sottoposti a rumorosità ambientale. In particolare si è cercato di derivare dalla stessa popolazione testata un criterio per valutare l'aggravamento di soglia a 4 kHz.

## MATERIALE E METODI

La popolazione consiste in un gruppo di 88 lavoratori sottoposti ad una rumorosità ambientale compresa fra 83 e 97 dBA Leq. Dal 1985 al 1991 ciascun lavoratore ha eseguito due esami audiometrici, distanziati di 4-6 anni uno dall'altro. L'età del gruppo all'epoca del primo esame era compresa fra 20 e 49 anni (media 31,5). Gli esami audiometrici erano effettuati all'inizio del turno di lavoro, successivamente ad esame otoscopico, in cabina silente, nell'80% dei casi dallo stesso audiometrista. L'esame consisteva nel rilievo della soglia uditiva per via aerea alle frequenze da 250 a 8 kHz, con metodo ascendente-discendente, a step di 5 dB. Unico criterio di esclusione era la presenza di una evidente patologia otologica al momento di uno dei due controlli. In base a tale criterio il campione può essere considerato come appartenente ad una popolazione non altamente selezionata dal punto di vista otologico.

I dati individuali come riportati sugli audiogrammi sono stati trasferiti su un data-base, e successivamente analizzati per mezzo di programma di statistica (SPSS/PC+).

## RISULTATI

La tab. 1 riporta la statistica descrittiva relativa ai dati audiometrici dell'orecchio destro e sinistro ottenuti nel primo e nel secondo controllo. Le differenze di soglia sono state testate per mezzo di un t-test a coppie: solamente a 4 kHz la soglia media rilevata al secondo controllo è risultata significativamente innalzata, nei due lati. Benché tale risultato possa essere considerato come l'effetto globale della rumorosità ambientale sul gruppo testato, da esso non si possono trarre indicazioni relativamente ai soggetti maggiormente a rischio per trauma acustico, e quindi da avviare ad ulteriori indagini audiologiche. Il criterio di aggravamento di soglia per individuare i soggetti maggiormente a rischio può essere determinato per la singola popolazione, a partire dalla variabilità delle differenze test-retest (DTR) espressa nelle frequenze in cui si assume che la rumorosità non abbia avuto effetto, e cioè 0,025, 0,5, 1 kHz: per queste frequenze infatti non si è dimostrata una variazione significativa fra i due esami. La Fig. 1 riporta in forma di DTR per queste tre frequenze (soglia del primo esame - soglia del secondo esame), rilevate nei due orecchi (528 dati in totale). Le DTR sono comprese fra - 40 dB

Tabella 1 – Soglie rilevate in orecchio destro (dB HL).  $n = 88$ ; medie al primo (x1) e secondo (x2) controllo.

kHz	.25	.5	1	2	4	8
x1	10.1	10	10.3	15.3	22.7	18.7
d.s.	9.8	9.9	9.9	10.3	15.1	13.4
x2	9.9	9.8	10.9	14.4	25.8	19.6
d.s.	9.5	9.5	10.5	12.1	17.9	14.8
p	0.834 (n.s.)	0.875 (n.s.)	0.554 (n.s.)	0.362 (n.s.)	0.010 **	0.525 (n.s.)
kHz	.25	.5	1	2	4	8
x1	9.7	9.5	9.5	15.1	22.6	18.1
d.s.	9.5	9.4	9.3	10.1	15.9	12.4
x2	9.5	9.3	10.4	14.3	27.1	18.3
d.s.	8.5	8.4	9.4	12.0	18.0	13.8
p	0.884 (n.s.)	0.878 (n.s.)	0.414 (n.s.)	0.388 (n.s.)	>0.000 **	0.899 (n.s.)

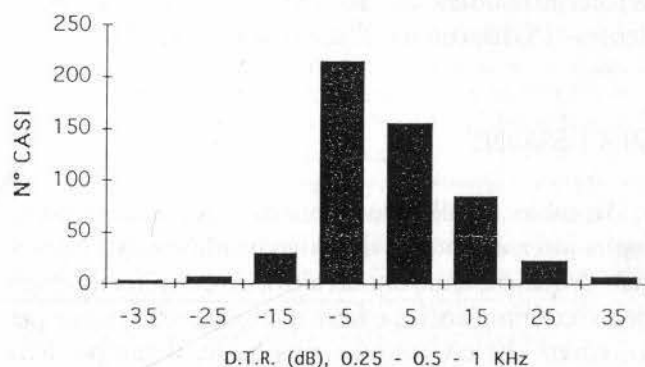


Fig. 1 – Distribuzione delle differenze di soglia test-retest (DTR) alle frequenze 0.25 0.5 1 kHz.

(aggravamento) e + 35 dB (miglioramento), con media di - 0,085 dB e deviazione standard  $\pm 10,4$  dB.

Nella maggior parte dei casi (70,25%) la DTR si colloca fra - 10 e + 10 dB, mentre il 5° 10° 90° e 95° percentile risultano rispettivamente a - 15, - 10, + 10, + 20 dB. Il 5° ed il 95° percentile differiscono in valore assoluto, in ciò riflettendo la lieve asimmetria della distribuzione: la classe con DTR fra + 10 e + 20 dB è infatti più numerosa della classe con DTR fra - 10 e - 20 dB. Poiché tale caratteristica, peculiare del gruppo testato, non è riflessa dalla deviazione standard, per



stabilire un criterio limite risulta conveniente la scelta dei percentili (Merluzzi e coll., 1987). Considerando come criterio di aggravamento il limite definito dal 5° percentile, allora tutti i soggetti che alla frequenza più indicativa del trauma acustico, e cioè a 4 kHz, presentano al secondo controllo un innalzamento di soglia maggiore di 15 dB ( $DTR > -15$  dB) sono considerati a rischio. Un criterio di aggravamento più conservativo, o di "maggiore sicurezza", è rappresentato dal 10° percentile, corrispondente a una DTR di  $-10$  dB.

La Fig. 2 riporta i dati di distribuzione per le DTR relative alla frequenza 4 kHz, aggregati per i due orecchi. Le DTR sono comprese fra  $-45$  e  $+25$  dB, con media pari a  $-3,78$ , e deviazione standard  $\pm 11,1$  dB. Dalla figura appare che rispetto alle DTR a .25, .500, 1 kHz, la distribuzione delle DTR a 4 kHz è asimmetrica in direzione opposta, con una coda numericamente più consistente in direzione dei valori negativi. Applicando a tale distribuzione i criteri limite per l'aggravamento più sopra individuati risulta facile calcolare il numero di orecchi, e da questo gli individui, da sottoporre ad ulteriore controllo diagnostico. Pertanto, con il 5° percentile risultano 20 orecchi (11,3%) con DTR eccedente  $-15$  dB, con il 10° a, 36 orecchi (20,5%).

## DISCUSSIONE

Il problema della valutazione di un peggioramento di soglia intercorrente fra due rilievi audiometrici distanziati di qualche anno uno all'altro, investe oltre il campo degli screening anche, e forse in modo più rilevante per gli effetti che ne possono conseguire, il campo della medicina legale. È prevedibile che data la progressiva diffusione di controlli audiometrici longitudinali nel

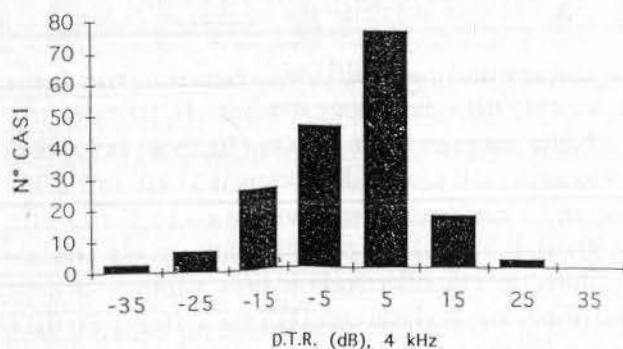


Fig. 2 – Distribuzione delle differenze di soglia test-retest (DTR) a 4 kHz.

tempo in lavoratori esposti a rumore, tale tematica sia destinata ad assumere maggiore importanza che in passato. La norma ISO 1999 (1991) riporta i criteri per la determinazione di una base di dati utilizzabili come termine di riferimento allo scopo di valutare le soglie in soggetti esposti a rumorosità lavorativa; Si può raffrontare l'audiogramma del singolo soggetto ai dati normativi di riferimento, e stabilire se la soglia si colloca o meno entro il campo di variabilità di tali valori, specifici per l'età del soggetto. In tal modo il controllo del soggetto dovrebbe essere una popolazione "uguale" in tutto per tutto alla popolazione di appartenenza del soggetto, eccetto che per l'esposizione a rumore di intensità pericolosa, intendendosi con ciò un'intensità superiore a 85 dBA. Appare subito che quest'ultima condizione è difficilmente controllabile, dato che le comuni condizioni di vita spesso espongono l'individuo, seppure occasionalmente, a livelli di rumorosità molto più elevati. Un'altra variabile destinata a produrre un grado di imprecisione nella normativa di riferimento consiste nel "normale" progressivo deterioramento di soglia che si verifica con l'età. Tale effetto è descrivibile solo come tendenza centrale, attorno alla quale tuttavia occorre tener conto dell'esistenza di oscillazioni relativamente ampie, dipendenti dalle variazioni individuali. Poiché quando si valuta l'audiogramma di un individuo, esposto a rumore lavorativo non è dato di sapere se sia una persona resistente o, al contrario, suscettibile agli effetti dell'età, permane sempre il dubbio di quanta parte di innalzamento di soglia sia da assegnare all'effetto del rumore, e quanta parte sia da assegnare all'effetto dell'età.

I risultati ottenibili dai modelli matematici proposti per separare gli effetti dei due fattori (Corso, 1980; Rosenhall e coll., 1990; Robinson, 1988), essendo tali modelli derivati da dati empirici, hanno a nostro avviso solamente un valore indicativo. Sebbene la difficoltà a determinare esattamente l'effetto età permanga anche nella valutazione longitudinale individuale, rappresentata cioè dal confronto diretto di due audiogrammi ottenuti a distanza di tempo, d'altra parte questa dovrebbe risultare relativamente libera dagli errori derivanti dai criteri di scelta operati per la selezione della popolazione di riferimento non-esposta. Come si è visto dai risultati sopra esposti, anche nella valutazione dell'aggravamento individuale si deve ricorrere al confronto con una popolazione di riferimento, allo scopo di determinare i limiti della variabilità normale delle differenze test-retest. Nel nostro caso però, tali limiti appartengono alla stessa popolazione di appartenenza del soggetto stesso, e ciò

può rappresentare un vantaggio. Il procedimento da noi seguito, cioè di considerare la distribuzione delle DTR a 0,25, 0,5, 1 kHz come base di dati contro la quale contrastare la DTR individuale a 4 kHz, si basa sull'assunto che l'esposizione al rumore non abbia alcun effetto su queste tre frequenze, manifestandosi, se presente, solo a 4 kHz. La validità di questo assunto è accertabile limitatamente alla popolazione studiata, dati i livelli di rumorosità ambientale (inferiori a 100 dB Leq) ed il tempo di 4-6 anni intercorso fra i due rilievi audiometrici. Si ricorda che con un'esposizione di 10 anni occorrono livelli di 100 dB eq per produrre un innalzamento di soglia mediamente stimato di 4 dB e 6 dB rispettivamente per le frequenze 0,5 e 1 kHz (ISO-1999, 1990). Un altro aspetto che non si è considerato nel determinare la distribuzione di riferimento per le DTR è l'effetto dell'età. Poiché la popolazione esaminata era di età relativamente giovane si può ragionevolmente considerare come ininfluenza l'effetto dell'età sulla soglia. Dalla base di dati "B", relativa ad una popolazione non otologicamente selezionata, e riportata a titolo di esempio nella raccomandazione ISO-1999 (1990), passando da 30 a 40 anni di età la stima media dell'aumento di soglia è per i maschi di 1 e 3 dB rispettivamente a 0,5 e 1 kHz. Un'analisi di correlazione lineare operata sulle variabili età (variabile indipendente), DTR a 2, 4, 8 kHz, cioè sulle frequenze più suscettibili al fattore età, ha confermato che tale fattore era ininfluenza nella nostra popolazione (tab. 2).

*Tabella 2 – Coefficienti di correlazione (r) per l'età verso le DTR a 2, 4, 8 kHz per orecchio destro e sinistro*

	DTR 2 kHz	DTR 4 kHz	DTR 8 kHz
età (au. dx)	0.0762	0.0927	0.0830
età (au. sx)	0.0312	-0.0462	-0.0185

In conclusione, i risultati esposti dimostrano la possibilità di individuare i soggetti a rischio per trauma acustico determinando un criterio di aggravamento di soglia a partire dalla stessa popolazione testata. Probabilmente questo metodo ha delle limitazioni, dipendenti dal tempo intercorrente fra test e retest, e dall'età della popolazione. Tuttavia a nostro giudizio può rappresentare un'utile alternativa, o essere complementare, al ricorso di larghe basi di dati di popolazioni di riferimento non a rischio.

**Riassunto.** – Per valutare il peggioramento di soglia uditiva intercorrente fra due rilievi audiometrici effettuati durante uno screening audiologico industriale, viene proposto un criterio statistico, derivato dalla stessa popolazione di appartenenza del soggetto esaminato. Il criterio è ricavato dalla distribuzione delle variazioni di soglia test-retest alle frequenze non coinvolte nel trauma acustico, e può essere scelto in base ai percentili che caratterizzano la distribuzione. La differenza di soglia test-retest a 4 kHz per il soggetto testato viene quindi confrontata al criterio stabilito, permettendo di stabilire con maggiore affidabilità se il soggetto è particolarmente a rischio per un danno uditivo da rumore.

**Résumé.** – Pour évaluer les changements individuels de seuil de l'ouïe à long terme dû à trauma acoustique, on présente une règle statistique dérivée de la population même à laquelle le sujet examiné appartient. La règle est traitée de la distribution des variations de seuil "test-retest" aux fréquences pas atteintes du trauma acoustique. La différence de seuil "test-retest" à 4 kHz pour le sujet examiné est comparée à la règle établie, en permettant d'établir plus sûrement si le sujet soit particulièrement à risque d'un dommage acoustique par le bruit.

**Summary.** – "Evaluation of long-term noise-induced hearing loss in exposed workers". To evaluate the individual long-term changes of hearing threshold due to acoustic trauma, and revealed by screening audiometric controls, a statistical criterion is presented, as derived from the same population the individual under test belongs to. Based on the calculation of test-retest variability at the frequencies typically unaffected by noise effect, a criterion may be chosen at a N.th percentile as expressed by the data distribution. The individual's test-retest threshold difference at 4 kHz may be contrasted to the established criterion, allowing for a reduction of risk cases to be selected for further diagnostic investigation.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Corso J.F.: «Age correction factor in noise-induced hearing loss: a quantitative model». *Audiology*, 19, 221-232, 1980;
- 2) ISO 1999: Acoustics-Determination of occupational noise exposure and estimation of noise induced hearing impairment, 1990;
- 3) Merluzzi F., Dighera R., Duca P., Orsini R., Poletti R., Gori E., Laffi G., Viappiani F., Braga M.: «Soglia uditiva di lavoratori non esposti a rumore professionale: valori di riferimento». *Med. Lav.*, 78, 427-440, 1987;
- 4) Saunders J.C., Dear S.P., Schneider M.E.: «The anatomical consequences of acoustic injury: a review and tutorial». *J. Acoust. Soc. Am.*, 78, 853-857, 1985;
- 5) Rosenhall U., Pedersen K., Svanborg A.: «Presbycusis and noise-induced hearing loss». *Ear. Hear.*, 11, 257-263, 1990.



## PREVALENZA E ASPETTI CLINICI DELLA DISCROMATOPSIA CONGENITA

Barbera L. Lumaca A. Ballo R. La Torre A.\* Barbera M.L.\*

### INTRODUZIONE

Le alterazioni del senso cromatico o discromatopsie possono essere classificate in congenite ed acquisite: le forme congenite vengono ordinate secondo un criterio di gravità in:

– *Acromatopsia* (o monocromatopsia) in cui è visto un solo colore per deficit funzionale dei coni.

– *Dicromatopsia* in cui sono visti 2 soli colori e manca la percezione di un colore fondamentale; a seconda del tipo di difetto si parlerà di *protanopia* (cecità per il rosso), di *deuteranopia* (cecità per il verde), di *tritanopia* (cecità per il blu).

– *Tricromatopsia anormale* in cui sono percepiti tutti e tre i colori fondamentali, ma per uno di essi c'è un deficit parziale di sensibilità; a seconda del tipo di difetto si parlerà di *protanomalìa* (deficit visivo parziale per il rosso), di *deuteranomalìa* (deficit visivo parziale per il verde) e di *tritanomalìa* (deficit visivo parziale per il blu).

Le discromatopsie acquisite sono correlate essenzialmente a lesioni maculari o del fascio papillo-maculare. Per classificarle si utilizza il loro asse di confusione: le forme più frequenti sono quelle di asse rosso-verde e blu-giallo.

La valutazione del senso cromatico e l'identificazione delle discromatopsie può essere effettuata attraverso numerosi tests che si basano su quattro principi fondamentali:

– *egualizzazione*: utilizzando strumenti particolari, gli anomaloscopi, il paziente deve eguagliare diverse miscele di colori;

– *denominazione*: si usano schermi illuminati per trasparenza a diversi colori;

– *discriminazione*: si usano tavole con numeri, lettere o figure geometriche definite con tinte su una

stessa linea di confusione;

– *comparazione*: si usano una serie di pastiglie colorate con saturazione e luminosità costante, e tonalità diverse, che devono essere ordinate dal paziente secondo la tonalità crescente.

Lo studio del senso cromatico deve essere considerato una tappa fondamentale dell'esame obiettivo oculistico, e ciò in relazione a numerosi fattori:

– elevata incidenza nel sesso maschile delle discromatopsie congenite;

– importanza medico legale nella valutazione del profilo sanitario e nel rilascio di certificazioni di idoneità alla guida di autoveicoli e di natanti o al porto d'armi;

– precoce individuazione di patologie maculari, retiniche o delle vie ottiche (discromatopsie acquisite);

– condizionamento negativo per alcune attività lavorative.

Pertanto ci è sembrato opportuno effettuare uno studio statistico sulla prevalenza della discromatopsia congenita in Italia, nel sesso maschile e nel sesso femminile, cercando anche di differenziare le forme più gravi da quelle più lievi.

### MATERIALI E METODI

Presso l'ambulatorio oculistico dell'Ospedale Militare di Medicina Legale di Firenze viene effettuato di routine l'esame del senso cromatico, sia nel caso di visite agli iscritti di leva, sia durante le altre visite ambulatoriali. Abbiamo pertanto pensato di raccogliere i dati a partire dal luglio 1988, per valutare con precisione la prevalenza della discromatopsia congenita nella popolazione, e differenziarne le varie forme.



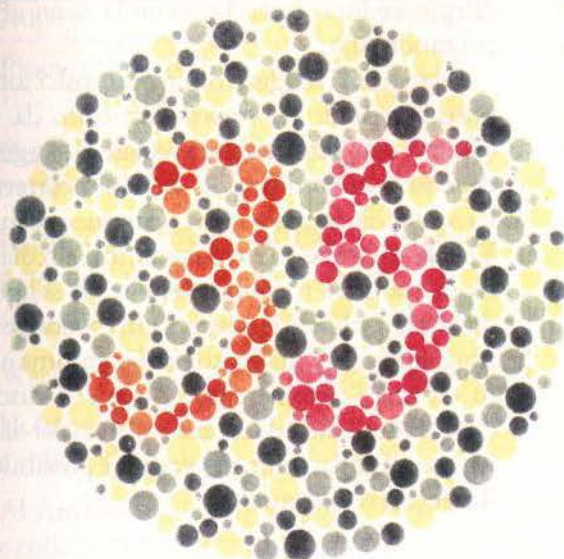
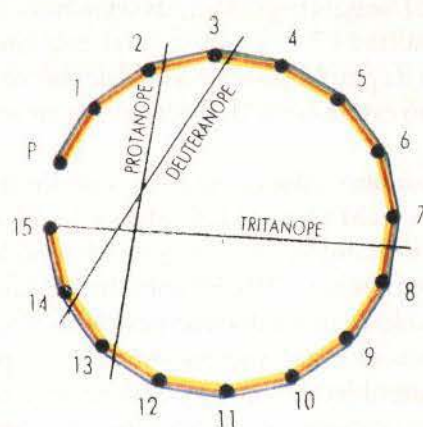
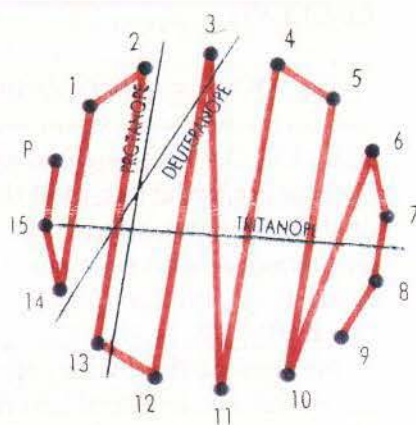


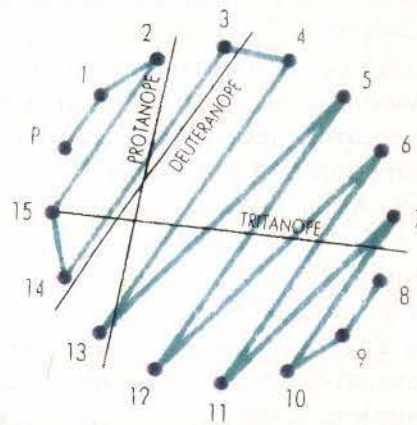
TAVOLA DI ISHIHARA



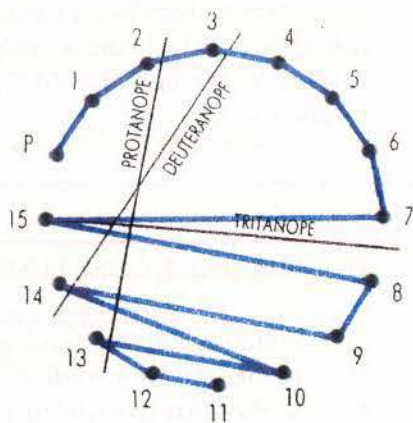
SOGGETTO NORMALE



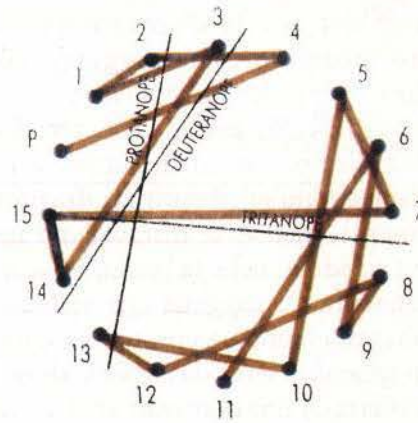
PROTANOPIA



DEUTERANOPIA



TRITANOPIA



ACROMATOPSIA



Negli ultimi 5 anni abbiamo sottoposto a screening, tra iscritti di leva ed altre visite ambulatoriali, 8.561 soggetti giovani, di sesso maschile, di età compresa tra i 17 e i 25 anni, tutti in buona salute, ed esenti da patologie retiniche o del nervo ottico che potessero essere causa di discromatopsie acquisite.

Abbiamo inoltre valutato, su richiesta delle commissioni mediche (C.M.O., C.M.I., C.M.P.G.), o del servizio di Medicina del Lavoro, 1.097 soggetti di sesso femminile, di età compresa tra 19 e 88 anni. In tale campione di soggetti, coloro che risultavano positivi ai tests per la discromatopsia sono stati successivamente sottoposti ad accurato esame obiettivo oculare, evidenziando talvolta patologie che avevano fatto insorgere discromatopsie secondarie.

Per lo screening iniziale ci siamo serviti delle 38 tavole Pseudo-Isocromatiche di Ishihara: queste sono state sottoposte ad ogni paziente ad una distanza di circa 50 cm, in condizioni di illuminazione naturale ottimale, prevalentemente in mattinata, con l'eventuale correzione ottica nei soggetti con ametropia. La lettura di ogni tavola doveva essere effettuata in un tempo non superiore a 15 secondi per essere considerata normale. Abbiamo anche evitato particolari inclinazioni oblique delle tavole o della testa, che potevano alterare il test.

Per evitare le simulazioni, ci siamo avvalsi delle tavole 1-18-19-20-21, che devono essere lette dai discromatopsici, ed inoltre abbiamo usato lo stratagemma di mescolare le tavole tra loro, cambiando l'ordine, e ruotandole di 90 o 180 gradi.

Considerando le prime 21 tavole, abbiamo valutato il senso cromatico normale se il soggetto era capace di leggerne almeno 17, mentre al di sotto di tale limite il test per la discromatopsia è stato considerato positivo. Ai soggetti risultati discromatopsici venivano successivamente mostrate le tavole 22-23-24-25, per identificare il tipo di difetto; tali tavole presentano un numero a due cifre: i soggetti che leggono solo la prima cifra presentano una deuteranopia, mentre se intravedono appena la seconda cifra e vedono bene la prima sono affetti da una deuteranomalia; i soggetti che vedono solo la seconda cifra, presentano una protanopia, mentre se intravedono appena la seconda cifra e vedono bene la prima sono affetti da una deuteranomalia; i soggetti che vedono solo la seconda cifra, presentano una protanopia, mentre se intravedono appena la prima

cifra e vedono bene la seconda sono affetti da una protanomalia.

In seguito i soggetti discromatopsici sono stati sottoposti al test di *Farnsworth* costituito da 16 pastiche colorate che, presentate mescolate al soggetto in esame, devono essere ordinate in sequenza corretta secondo la loro tonalità. Le pastiche sono numerate sul retro per cui è facile riportare su dei diagrammi circolari appositi la sequenza delle tonalità prescelte. Il soggetto normale dovrebbe ordinare le pastiche in modo che il numero sia progressivo, per cui l'esito sul diagramma è rappresentato da una "circonferenza". Invece il discromatopsico effettua dei "salti" da un lato all'altro del diagramma, ed in base all'andamento del grafico è possibile identificare il difetto (vedi figure).

## RISULTATI

Degli 8.561 soggetti maschi testati 695 sono risultati discromatopsici, per un valore di prevalenza pari all'8,11%. Dei 1.097 soggetti femmine valutate 9 sono risultate positive al test, ma 4 di loro presentavano una discromatopsia acquisita secondaria a maculopatia senile o a retinopatia diabetica; pertanto solo 5 soggetti erano affetti da discromatopsia congenita, per una prevalenza pari allo 0,45%.

Nell'ambito dei discromatopsici abbiamo osservato una prevalenza dei difetti lievi rispetto alla cecità completa per un colore; infatti non abbiamo riscontrato neanche un caso di acromatopsia, mentre la discromatopsia si è attestata sul 28%, con prevalenza di cecità per il verde (deuteranopia 18%, protanopia 9%, tritanopia 1%). Invece la tricromatopsia anormale costituisce il 72% dei daltonici, e anche in questo caso prevale il deficit per il verde (deuteranomalia 61%, protanomalia 10%, tritanomia 1%).

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

I risultati da noi trovati collimano perfettamente con la maggioranza degli studi effettuati recentemente in Europa ed in altre parti del mondo, mentre differiscono da quelli italiani del Pisano (1962 e 1963), e di Del Giudice e coll. (1984):

Paese	Autore	Maschi	Femmine
Italia (Sardegna)	Pisano (1962-63)	18,00%	2,00%
Italia (Roma)	Del Giudice e coll. (1984)	5,19%	—
Francia	Kherumial e coll. (1959)	8,95%	0,43%
Olanda	Crone (1968)	7,95%	0,45%
Norvegia	Waaber (1927)	8,01%	0,44%
Grecia	Koliopoulos e coll. (1976)	7,95%	0,42%
Iraq	Al Amood e coll. (1981)	8,19%	3,20%
USA	Thuline (1964)	6,20%	1,55%

Tali differenze potrebbero essere correlate alla diversa area geografica testata, data la natura genetica dell'affezione, oppure all'utilizzo di tests diversi, con un differente grado di sensibilità.

Pertanto appare evidente la necessità di standardizzare le metodiche utilizzate per lo studio del daltonismo, e di raggiungere così una univocità di lettura dei vari tests, al fine di ottenere non solo una diagnosi più accurata, ma soprattutto per avere una più precisa, serena e concorde valutazione in sede medico-legale.

**Riassunto.** Gli AA. espongono i risultati di uno studio sulla prevalenza della discromatopsia congenita, cercando di differenziarne le varie forme cliniche. Su 8.561 soggetti maschi e 1.097 soggetti femmine analizzati, la prevalenza è risultata rispettivamente dell'8,11% e dello 0,45%.

**Résumé.** Les Auteurs exposent les résultats d'une étude sur la prévalence de la dyschromatopsie congénitale, en cherchant de distinguer les différentes formes cliniques. Entre 8.561 sujets mâles et 1.097 femmes analysés, la prévalence a été de l'8,11% et de 0,45% respectivement.

**Summary.** The Authors report the results on the prevalence of congenital dyschromatopsia, trying to differentiate the several clinical aspects. Analysing 8.561 males and 1.097 females, the prevalence was respectively 8,11% and 0,45%.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Al-Amood W.S. e coll.: «Incidence of colour blindness in Iraqi Arabs». *Hum. Hered.*, 31, 122, 1981;
- 2) Crone R.A.: «Incidence of known and unknown colour vision defects. A study of 6.526 secondary school pupils in Amsterdam». *Ophthalmologica*, 155, 37, 1968;
- 3) D'Ermo F., Tomazzoli Gerosa C.: «Nozioni di oftalmologia». Società Editrice Universo, 118-9, 1981;
- 4) Del Giudice R., Planner Terzaghi A., Stella C.: «La discromatopsia congenita in Italia: studio di un campione di 2967 soggetti». *Bollettino di oculistica*, 64, 9-10, 1279-81, 1984;
- 5) Kherumian R. e coll.: «Hérédité et fréquence des dyschromatopsies». Vigot, Paris, 1959;
- 6) Koliopoulos J. e coll.: «Data concerning colour vision deficiencies amongst 29985 young greeks». *Mod. probl. ophthalmol.*, 17, 161, 1976;
- 7) Maione M.: «Fisiopatologia e clinica del senso cromatico». *Relaz. XLIX congresso S.O.I.*, Roma, 1965;
- 8) Miglior M. e coll.: «Oftalmologia clinica». Monduzzi Editore, 40-1, 1989;
- 9) Pisano E.: «Indagini sul senso cromatico nella popolazione sarda». *Ann. Ott. Cl. Ocul.*, 89, 544, 1963.



## ASSOCIAZIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO LE MICROCITEMIE IN ITALIA

### Cinquant'anni di ricerche e di studi



Il Direttore del Centro, Prof.ssa Ida Bianco Silvestroni.

Le microcitemie (o talassemie) sono un gruppo di alterazioni ereditarie dei globuli rossi che in determinate condizioni danno origine all'anemia mediterranea (o *talassemia major*): una malattia molto grave che però si può evitare.

Per assolvere questo importante compito di prevenire la nascita di

nuovi malati l'Associazione Nazionale per la lotta contro le Microcitemie in Italia e il dipendente Centro di Studi della Microcitemia di Roma svolgono da 20 anni nel Lazio, con il patrocinio e il sostegno finanziario della Regione Lazio, un vastissimo piano di interventi, che ha prodotto già da alcuni anni la scomparsa quasi totale della malattia in questa regione: un risultato ottenuto attraverso interventi capillari e continui di educazione sanitaria della popolazione, e di operazioni di screening comprendenti in media ogni anno 15.000 prelievi di sangue in ambulatorio e 45.000 nelle scuole medie del Lazio, che hanno portato in totale all'identificazione, su circa un milione di giovani esaminati, di 40.000 portatori di microcitemia e di 400 giovani coppie di soggetti entrambi microcitemici.

Il risultato deve però ora essere mantenuto nel tempo, e a questo fine è indispensabile che l'Associazione ed il Centro possano proseguire lo svolgimento del piano di prevenzione senza sosta e nelle più idonee condizioni operative.

Ad assicurare tutto questo si è voluto recentemen-

te contribuire dotando l'Associazione ed il Centro di una nuova e più ampia sede, completa dei necessari servizi e di attrezzati laboratori.

### IL CENTRO DI STUDI DELLA MICROCITEMIA DI ROMA NELLA LOTTA CONTRO L'ANEMIA MEDITERRANEA

Il Centro di Studi della Microcitemia di Roma è la struttura fondata nel 1952, con grande spirito innovativo, dal Prof. Ezio Silvestroni, per organizzare l'assistenza sanitaria dei malati di anemia mediterranea, promuovere studi e ricerche su questa grave malattia, realizzarne la prevenzione. Il Centro è gestito dal 1961 dall'Associazione Nazionale per la lotta contro le Microcitemie in Italia che dal 1972 è finanziata dalla Regione Lazio.

Dal 1952 al 1990 è stato diretto dal Prof. Ezio Silvestroni; dal 1990, dopo la sua scomparsa, è affidato alla direzione della Prof.ssa Ida Bianco Silvestroni.

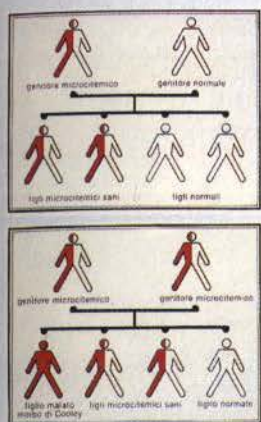
I coniugi Ezio Silvestroni e Ida Bianco Silvestroni sono i due medici che negli ultimi 50 anni hanno portato, con i propri studi e le proprie ricerche i maggiori contributi, sia in campo medico che sociale,



Ricerche sulla trasmissione ereditaria della microcitemia: la Prof.ssa Ida Bianco Silvestroni esamina una famiglia.

*Articolo realizzato a cura del CENTRO DI STUDI DELLA MICROCITEMIA DI ROMA.*





Ereditarietà della microcitemia e dell'anemia mediterranea.



Via Treviso—La seconda sede del Centro e dell'Associazione.



Ingresso della prima sede del Centro e dell'Associazione nell'Istituto di Igiene dell'Università di Roma.



1942 – Ezio Silvestroni e Ida Bianco nel laboratorio della Clinica Medica dell'Università di Roma.

alla conoscenza e alla lotta contro le malattie microcitemiche: hanno individuato e descritto nel 1943 in Italia la microcitemia, cioè quell'anomalia ematologica ereditaria che rivela la presenza di difetti dei geni globinici, ne hanno evidenziato attraverso

una larga serie di ricerche popolazionistiche e attraverso ampie casistiche familiari, la grande diffusione e frequenza in Italia, e il diretto legame genetico con l'anemia mediterranea.

Essi hanno dimostrato infatti definitivamente che



la malattia si manifesta soltanto nelle famiglie in cui tutti e due i genitori sono microcitemici, e precisamente nei figli che ricevono, al momento del concepimento, un gene della  $\beta$  microcitemia da entrambi di genitori.

In base a questa nuova acquisizione il Centro di Studi della Microcitemia di Roma ha dedicato pertanto fin dall'inizio degli anni '50 il suo massimo impegno e la sua più ampia attività alla realizzazione di una concreta prevenzione dell'anemia mediterranea.

Dalla Clinica Medica dell'Università di Roma, e più esattamente da una piccolissima stanza in cui erano state avviate all'inizio degli anni '40, le ricerche sulle microcitemie sono proseguite, dopo il 1952, in un'ala del piano seminterrato dell'Istituto d'Igiene dell'Università di Roma, in cui il Centro ebbe, per cortese concessione dell'Amministrazione Universitaria, la sua prima sede ufficiale.

Da questi locali di complessivi 200 m<sup>2</sup> circa, il Centro fu costretto nel 1978, a seguito dell'espansione delle sue attività e soprattutto di quelle di prevenzione, a trasferirsi in altri e più ampi locali. Una sede idonea per ubicazione e superficie fu reperita in Via Treviso, poco distante dalla Città Universitaria, e in questa il Centro si trasferì e poté continuare a svolgere ed ampliare il proprio lavoro, ed incominciò anche ad attuare lo screening annuale dei microcitemici fra gli studenti di 3<sup>a</sup> media, che rappresenta dal 1975 l'intervento fondamentale del piano di prevenzione posto in atto nel Lazio.



Ingresso di Via Galla Placidia – Terza ed attuale sede del Centro e dell'Associazione



Fabbricato distaccato, sede degli uffici amministrativi e di rappresentanza.

Questa vastissima attività e la pressante necessità di intraprendere ai fini diagnostici anche gli studi sul DNA nelle sindromi microcitemiche, e quindi di attrezzare adatti laboratori resero però nuovamente insufficienti, sul finire degli anni '80, i locali di Via Treviso.

Una nuova sede di circa 1.000 m<sup>2</sup>, di cui 800 (in confronto ai 400 di Via Treviso) destinati ad ambulatori e laboratori di analisi, è stata trovata, grazie anche all'attivo interessamento del Presidente dell'Associazione, On. Violenzio Ziantoni, ed approntata in Via Galla Placidia. In questa sede, in cui si è trasferito dal settembre 1992, il Centro dispone oggi di un ampio servizio ambulatoriale e di una serie di laboratori di analisi corredati delle più moderne apparecchiature ed attrezzature scientifiche, che consentono di approfondire le indagini fino a raggiungere in ogni caso la diagnosi definitiva.

Un altro fabbricato di circa 200 m<sup>2</sup>, annesso a quello principale, è adibito ad uffici, rappresentanza, riunioni. Un ampio piazzale con alberi ed aiuole separa i due fabbricati.

Il Centro di Studi della Microcitemia di Roma è dunque oggi, dopo 4 decenni, una importante struttura medico-sociale che estende i suoi interventi su tutta la regione, si avvale dell'opera di diciannove



dipendenti (medici, biologi, tecnici, amministratori) e di altri quattordici consulenti e collaboratori esterni (specialisti in cardiologia, endocrinologia, oculistica, biologia molecolare, medici internisti), offre gratuitamente ai cittadini, grazie al contributo della Regione Lazio, tutte le sue prestazioni.

## ATTIVITÀ DEL CENTRO

### 1 – Diagnostica e clinica

Il servizio di diagnostica delle microcitemie è a disposizione dei cittadini tutti i giorni feriali. Dalla sala d'attesa gli utenti passano all'accettazione per fornire ipropri dati anagrafici e poi in ambulatorio per i dati anamnestici.

Le notizie confluiscono tutte in archivi computerizzati che consentono l'identificazione permanente del soggetto, il riconoscimento di relazioni interfamiliari, la possibilità di raccolta di vasti ceppi familiari, l'identificazione immediata di coppie a rischio (e cioè con entrambi i partner microcitemici), e l'individuazione non solo dei malati di anemia mediterranea ma anche di quelli di talassemia intermedia o di altre sindromi microcitemiche.



Sala d'aspetto.



Laboratorio ematologico – Esame dei campioni di sangue con contaglobuli automatici.

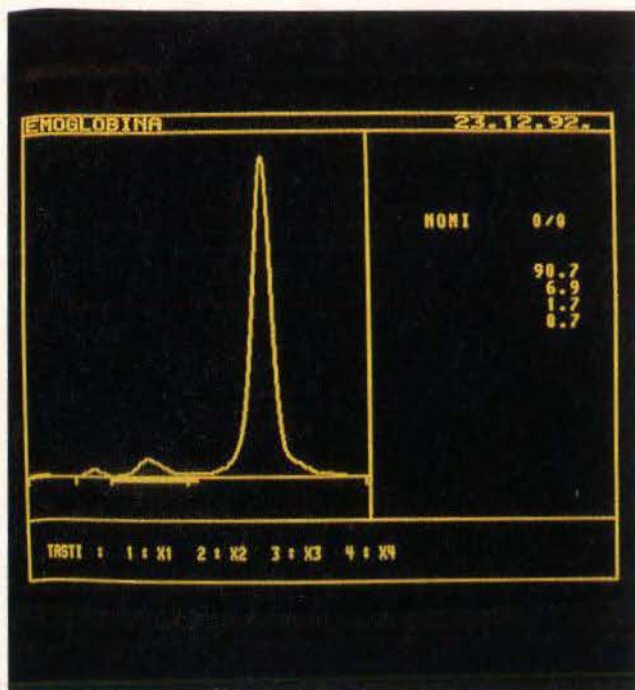


Laboratorio di elettroforesi – Emolisi dei campioni di sangue.

Si esegue poi il prelievo di sangue venoso e i campioni vengono trasferiti dall'ambulatorio al reparto ematologico per la acquisizione da un contaglobuli elettronico di tutti i parametri ematologici e per lo studio della resistenza globulare osmotica e della morfologia eritrocitaria.

Contemporaneamente a queste indagini, nel reparto di elettroforesi viene eseguito su tutti i campioni di sangue lo studio elettroforetico dell'emoglo-





Reparto di densitometria e microscopia – Visualizzazione delle densità ottiche delle frazioni emoglobiniche e delimitazione manuale dell'area dell'emoglobina A2.

bina: il sangue viene emolizzato, l'emoglobina viene trasferita, mediante microdepositore, su strisce di



Laboratorio per lo studio del DNA – Elettroforesi del DNA amplificato con tecnica PCR (Reazione di Polimerizzazione a Catena).



Laboratorio RIA – Studio della sintesi globinica in vitro dopo incubazione con aminoacidi marcati. Separazione delle catene globiniche mediante cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC).



Ambulatorio del Centro – Un malato sottoposto a visita cardiologica

acetato di cellulosa e sottoposta ad elettroforesi. Dopo colorazione con rosso Ponceau le strisce vengono collocate nei densitometri per la rilevazione della densità ottica delle bande emoglobiniche.

Inoltre si esegue sul siero di ogni soggetto la determinazione della sideremia e della bilirubinemia mediante spettrofotometri automatici.

Nei casi in cui dopo questo complesso di analisi non si sia ancora raggiunta una diagnosi, si passa ad



esami più approfonditi, e cioè alla sintesi globinica in vitro e al dosaggio delle catene globiniche neo-sintetizzate mediante cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC) e infine allo studio diretto del DNA, con tutte le varie tecniche di analisi finora messe a punto.

Agli ambulatori affluisce per l'assistenza medica generale e specialistica (cardiologica, endocrinologica, oculistica), anche un folto gruppo (un centinaio circa) di malati di anemia mediterranea, talassemia intermedia, sindromi microcitemico-emoglobiniche.



Materiale divulgativo

## 2 – Prevenzione

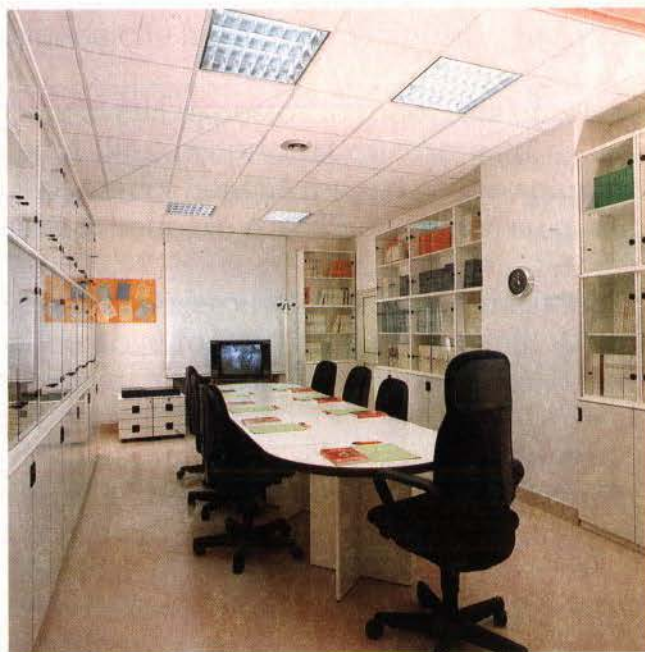
Oltre all'attività ambulatoriale quotidiana, il Centro pone in atto durante l'anno, ai fini della prevenzione dell'anemia mediterranea, molti interventi di informazione sulle microcitemie nei quali si impiega una grande varietà di manifesti e di altro materiale divulgativo stampato ed audiovisivo prodotto dal Centro e diffuso durante l'anno a Consultori Familiari, ad Uffici di Stato Civile di tutto il Lazio, e soprattutto alle scuole medie. In queste scuole il Centro svolge ogni anno una vastissima campagna che comprende una prima fase di informazione e una seconda di screening dei microcitemici fra tutti gli iscritti alla 3<sup>a</sup> media. I campioni di sangue prelevati nella scuola vengono trasferiti al Centro e, dopo l'inserimento dei nominativi nell'archivio computerizzato, sottoposti all'esame.

Le famiglie degli studenti che risultano positivi per la microcitemia sono invitate al Centro per l'esame di tutti i membri.

Nel corso dell'anno gli studenti di molte scuole medie vengono, a turno, in visita al Centro per vedere l'iter diagnostico a cui vengono sottoposti i campioni di sangue, visitare i laboratori, conoscere il funzionamento dei diversi apparecchi.



Studenti di Scuole Medie in visita al Centro.



Sala riunioni e biblioteca.



## DIREZIONE – PRESIDENZA – AMMINISTRAZIONE

Nell'ufficio di direzione, con annesso reparto di segreteria, svolge il suo lavoro il Direttore del Centro Prof.ssa Ida Bianco Silvestroni.

Nel fabbricato distaccato da quello degli ambulatori e dei laboratori hanno sede i servizi di amministrazione e tesoreria; il Centro Elaborazione Dati, al quale affluiscono dai vari terminali dislocati nei singoli settori, i dati anagrafici, clinici e di laboratorio dei soggetti esaminati al Centro, e che vengono raccolti in appositi archivi; l'ufficio di Presidenza, con annessa segreteria; la sala riunioni con la biblioteca delle riviste scientifiche più recenti; e la biblioteca storica, che comprende oltre alle annate più vecchie delle riviste scientifiche italiane e straniere, anche la raccolta delle pubblicazioni dei Proff. Ezio Silvestroni e Ida Bianco Silvestroni.

## CONCLUSIONI

Il Centro di Studi della Microcitemia di Roma è oggi la struttura sanitaria che svolge nel Lazio la più

ampia e capillare attività nella lotta contro le malattie microcitemiche. Dà assistenza medica e specialistica ambulatoriale a circa 100 malati; pone in atto un ampio e completo piano regionale di prevenzione dell'anemia mediterranea, che si svolge attraverso numerosi e capillari interventi di divulgazione, vastissime campagne di screening, intensa opera di consulenza genetica, volta a dare ai giovani e soprattutto alle coppie a rischio la più completa informazione sui pericoli del concepimento fra microcitemici e sui mezzi che permettono di evitare la nascita di figli malati.

Intrattiene scambi culturali e collaborazione con numerosi altri Istituti sia italiani che stranieri; partecipa a congressi in Italia e all'estero, in seno ai quali comunica i risultati delle proprie ricerche. Promuove autonomamente periodici Convegni sui vari temi delle microcitemie.

Organizza ogni anno, a conclusione della campagna scolastica di educazione sanitaria e di screening dei microcitemici fra gli studenti di 3<sup>a</sup> media, un Concorso Scolastico a premi sulla prevenzione dell'anemia mediterranea.

### **Il morto in vacanza**

Avete letto bene: non si tratta della “morte in vacanza”, argomento a suo tempo suggestivamente trattato in letteratura e nel cinema; si tratta proprio del morto, di una persona.

Io non penso che la morte sia, come si ritiene comunemente, un fenomeno improvviso e circoscritto. Penso invece che si tratti di un processo lento che inizia molti anni prima della sua conclusione apparentemente brusca.

Piuttosto che dare una sorta di appuntamento ad una data precisa, la morte concede una proroga alla sua manifestazione tangibile. Sei morto, ma ancora sembri vivo, perché sei un morto in vacanza.

Allora codeste rughe, codesti acciacchi, codeste difficoltà e patologie che affiorano e limitano la tua autonomia vanno intesi come la scrittura della morte sul tuo corpo: un documento bello e buono stilato e firmato nel quale si legge che ti è concessa, come morto, una vacanza durante la quale fingerai di continuare ad esser vivo.

### **Il mio quesito**

Una volta ebbi occasione di presentare un quesito ai miei compagni di viaggio.

Il quesito era questo:

– Tu rodi o dilanii?

Divisi le persone in due schiere opposte, a seconda che mi avessero risposto: “Io rodo” oppure “Io dilanio”.

Mi accorsi subito che la prima schiera, quella che aveva risposto “Io rodo”, era enormemente più numerosa dell'altra, formata, come si suol dire, proprio da quattro gatti.

Chiamai brulicame il primo gruppo e branco il secondo, benché fosse davvero sparuto.

Pensai che quelli del branco, benché pochissimi, avrebbero potuto avventarsi su quelli del brulicame come lupi su un gregge.

Chiesi loro come mai questo non avvenisse e mi risposero: “Ci destano repulsione”.

Domandai anche come mai fossero tanto pochi e dove fossero finiti i loro simili. Mi risposero: “Li hanno sterminati senza pietà”. Mi meravigliai. “Come mai?” chiesi. Ed essi: “Non hanno usato pietà perché i nostri non l'hanno mai chiesta”.

Ad un tratto avvenne un triste episodio. Uno degli uomini della schiera che aveva detto “Io dilanio” improvvisamente fu colto da malore e morì. In breve gli altri, quelli della schiera opposta, gli sciamarono addosso e piano piano lo consumarono, rosicchiandolo tessuto per tessuto e riducendolo a un miserabile ossame.

Allora capii chi era più forte.

**C. De Santis**



BOTTI Ferruccio: *La logistica nell'Esercito Italiano*. Vol. III (1919-1940) – Roma, SME – Ufficio Storico 1994, pp. 912, L. 50.000 (ridotto per militari in servizio L. 33.000), con 50 illustrazioni. *Redazionale*.

Questo terzo volume della ponderosa e approfondita opera del Col. Ferruccio Botti sulla storia della logistica dell'Esercito Italiano abbraccia il cruciale periodo tra le due guerre mondiali, facendo per la prima volta ben emergere le cause – in gran parte di carattere logistico – della nostra impreparazione alla guerra 1940-1943.

Essa fa seguito ai Vol. I e II (riferiti al periodo dal 1831 al 1918 e già recensiti sul N. 2/1992 del "Giornale di Medicina Militare") e sarà completato a breve scadenza con la pubblicazione del Vol. IV (1940-1981), del quale farà parte un tomo con circa 350 illustrazioni e fotografie inedite ove numerose sono quelle che interessano il Servizio di Sanità.

Il libro fornisce tutta una serie di dati in buona parte inediti e nuovi sull'evoluzione del Servizio di Sanità (ivi compresa la Croce Rossa Italia) e sui suoi rapporti con il contesto logistico generale di pace e di guerra, nel quale particolare rilievo assume l'analisi della dottrina logistica – e, in essa, del ruolo della Sanità Militare – nelle tre tappe fondamentali: regolamentazione logistica del 1924 (la prima del dopoguerra); regolamentazione del 1932; regolamentazione del 1940.

Il pregio dell'analisi condotta – sempre rigorosamente documentata – è accresciuto dal fatto che il ben noto testo storico di Arturo Cesarini si ferma alla fine degli anni 20, e non dedica sempre la dovuta attenzione ai particolari della organizzazione logistica prevista in pace e in guerra.

Quattro gli aspetti di più elevato interesse per la Sanità Militare che l'opera tocca nel periodo considerato: gli ammaestramenti tratti dalla prima guerra mondiale e le nuove esigenze create dalla difesa contro l'offesa aerea e i gas; la struttura del Servizio e del Corpo sanitario conseguente al fondamentale ordinamento dell'Esercito del 1926; le ardue esigenze che la Sanità Militare deve fronteggiare nelle guerre di Etiopia e Spagna; il rinnovamento dei materiali a cominciare dalla fine degli anni Venti e l'iter del ferito alla vigilia della seconda guerra mondiale.

Va ricordato, in merito, che pur afflitto, come tutti i Servizi, da una cronica carenza di riserve e da scarsità sia di personale specializzato (infermieri e chirurghi in special modo) sia di autoambulanze, il Servizio di sanità riesce a fronteggiare in modo encomiabile le esigenze di medicina preventiva che comporta in particolar modo la guerra d'Etiopia, e anche in Spagna riesce a far fronte alle grandi distanze e alle difficoltà di ospedalizzazione.

Tuttavia, alla vigilia dell'impegnativa prova della seconda guerra mondiale la sottomotorizzazione degli organi esecutivi, la loro scarsità e il loro eccessivo accentramento non consentono quella tempestività e quella aderenza degli interventi, che per il Servizio Sanitario sono sempre stati requisiti basilari.

Al di là di questi aspetti di più immediato interesse, l'opera riesce a fornire un quadro sempre organico, completo, sereno e attendibile dell'evoluzione di tutte le branche della Sanità Militare, ivi compresi il vertice e il sistema scolastico. Se ne auspica pertanto la massima diffusione tra i Quadri, anche perché taluni problemi sorti nel periodo tra le due guerre mondiali neppure oggi hanno perso di attualità, ed è utile conoscerne i precedenti.

Il libro può essere richiesto all'**Ufficio Pubblicazioni Militari – Via G. Reni, n. 22 – 00196 ROMA** (Tel. 06/47357665) previo versamento di L. 51.500 (comprese spese di spedizione) sul c.c.p. n. 29599008 intestato allo stesso Ufficio. **Per il personale militare** in servizio o in congedo e per i dipendenti della Difesa **l'importo totale è ridotto a L. 34.500**. Il versamento dell'importo ridotto deve essere convalidato dall'Ente di appartenenza per il personale in servizio, e dal Distretto militare (o Associazioni d'Arma) per il personale in congedo.

Tutti e tre i volumi dell'opera finora pubblicati (che coprono il periodo dal 1831 al 1940) possono essere ottenuti previo versamento sul predetto c.c.p. di un totale di L. 138.000 (comprese spese di spedizione) per chi versa l'intero importo **€ di L. 91.000** (comprese spese di spedizione) **per chi ha diritto alla riduzione**.

**L'opera può essere acquistata direttamente anche presso la Libreria della Rivista Militare – Piazza Sisto V, n. 3 – ROMA.**

BIANCO SILVESTRONI Ida: *Microcitemie e anemia mediterranea*. Ed. Cyanamid S.p.a. Catania – pagg. 355, A. 1992.

Mi è particolarmente gradito recensire il volume che la professoressa Ida Bianco Silvestroni ha recentemente pubblicato su "Microcitemie e anemia mediterranea".

Mi è doppiamente gradito vuoi per il grado di parentela biologica e culturale che mi lega all'illustre scienziata, vuoi perché questo libro costituisce un inestimabile gioiello scientifico ed umano ponendosi come la "summa" di un pensiero e di una vita dedicata alla ricerca scientifica ed alla lotta incessante contro la malattia e la morte immatura.

Il volume è quanto di più aggiornato possa esservi sulla eziologia, epidemiologia, diagnosi clinica e terapia delle microcitemie ed emoglobinopatie affini. Ma accanto al nudo dato scientifico si respira nelle pagine della prof. Bianco la calda umanità di un medico e di uno scienziato che per prima cosa si è posto al servizio dell'Uomo. Si respira quell'aria di medicina classica che non permette mai di sceverare il dato scientifico dalla sofferenza dell'uomo singolo.

Per quanto anagraficamente non precisamente "vecchia" di certo la professoressa Bianco non può dirsi nemmeno "giovane". Ma è proprio da persone come la Bianco, come la Levi Montalcini, nelle quali giovane rimane sempre lo spirito perché entusiaste della vita e della consocenza, che noi tutti abbiamo tanto da imparare.

Chi conosce poco delle microcitemie leggendo questo volume ne avrà un'idea semplice e chiara. Splendide le illustrazioni, classico il testo, ricchissima anche la bibliografia con oltre settecento voci.

Il libro, fuori commercio, può essere richiesto al Centro Studi della Microcitemia di Roma nella nuova sede di Via Galla Placidia.

Un'ultima osservazione: proprio grazie all'opera del Centro Studi, almeno nel Lazio, dal 1991 non sono più nati bambini microcitemici nelle forme omozigotiche e questi stupendi frutti proprio grazie all'opera cinquantennale della professoressa Bianco e del suo defunto maestro e marito il prof. Ezio Silvestroni: non va d'altronde dimenticato che la talassemia minima rilevata per primi dai due scienziati italiani prende anche il nome di "Sindrome di Silvestroni-Bianco".

A. MALTECCA

WILSON H.J., McLEAN J.W., BROWN D.: *I materiali dentali e la loro applicazione nella pratica clinica*. Scienza e Tecnica Dentistica, edizioni internazionali, 135 pagine, Milano, L. 85.000.

Per il successo a lungo termine dei restauri conservativi e protesici molto spesso l'abilità operativa non è sufficiente. Sono altresì necessarie ed indispensabili una grande conoscenza dei materiali dentali e delle leggi chimico-fisiche che ne regolano il comportamento ed un continuo aggiornamento del dentista su questa materia in continua evoluzione. A questo proposito è importante ricordare come sia fondamentale il ruolo dell'industria ed in particolar modo della pubblicità. Quest'ultima, soprattutto, può indurre a pensare di non mantenersi al passo coi tempi, se non si usano certi prodotti o determinate tecniche. Questo volume, dunque, diviene utile non solo allo studente appassionato della materia, ma anche al professionista che trova un immediato consiglio, obiettivo e soprattutto aggiornato, per la sua attività clinica e di ricerca.

La descrizione analitica delle proprietà e del comportamento clinico di materiali vecchi come l'amalgama e nuovi come i cementi vetro-ionomerici o i biomateriali elastici per protesi è raccolta in poco più di cento pagine che il lettore troverà di agile consultazione.

Il materiale iconografico, con disegni e foto di facile comprensione, descrivono pregi e difetti dei materiali presentati. Ottima l'impostazione e la realizzazione dei capitoli curati da J.W. McLean sulle porcellane, di cui vengono messe in risalto le innumerevoli potenzialità estetiche. Di queste vengono anche menzionate le diverse difficoltà di preparazione in laboratorio e che quindi presuppongono una discreta capacità manuale del tecnico, chiamato in prima persona a garantire del manufatto prima ancora del posizionamento in bocca. Anche sui capitoli dei cementi vetroionomerici ritroviamo un'esauriente analisi di questi materiali insieme con le più attuali tendenze in odontoiatria conservativa.

A. PILLONI



## MEDICINA GENERALE

FRATI L. (Direttore Servizio di Oncologia – Università "La Sapienza", ROMA): *Arriva la medicina molecolare*. Federazione Medica, 1, 1993.

Interessante e stimolante quanto mai, anche se breve, questo articolo magistrale del Prof. Frati.

L'A. esordisce rivelandoci che con il prelievo di una quantità minima di villi coriali dalla placenta sta diventando possibile diagnosticare in anteprima la distrofia muscolare, la fibrosi cistica, l'emofilia, le diverse talassemie, o vari difetti enzimatici delle emazie, la sindrome di Down, altre anomalie cromosomiche e molte patologie del metabolismo. Si può anche prelevare sangue fetale dal cordone ombelicale oppure liquido amniotico.

Da queste ardite possibilità diagnostiche potrà scaturire presto, dice l'A., anche un intervento terapeutico precoce. È un nuovo scenario aperto dalla medicina molecolare, nel quale sono impegnati gruppi di ricercatori in centri di alto livello, anche in Italia.

L'A. ci ricorda che, in quasi mezzo secolo di ricerche, si è avuto un radicale cambiamento nella metodologia della ricerca, che nella prima metà del nostro secolo si era soffermata fundamentalmente sulle proteine e sulle loro molteplici caratteristiche.

Neppure l'avvento del microscopio elettronico, che ha consentito di vedere l'impensabile in fatto di substrutture cellulari, aveva potuto cambiare il "modo" di vedere le cellule viventi.

Tutto cambia, dunque, all'inizio della seconda metà del secolo, quando si riesce a mettere a fuoco il ruolo degli acidi nucleici.

L'A. ci rammenta che nel topo ci sono quarantamila geni e nell'uomo centomila e che essi costituiscono il "programma operativo" di qualsiasi essere vivente, dirigendone ogni attività, a cominciare dalla sintesi delle proteine e dalla quantità della loro produzione. Quindi, se ci sono, per qualsivoglia ragione, errori nel codice, si avrà una proteina anomala nella struttura ovvero per quantità prodotta (troppa, poca,

niente). Dice elegantemente l'A. che lo studio della struttura e della funzione degli acidi nucleici ha aperto la strada per comprendere non più come si appare, ma come si è.

Negli ultimi quindici anni identificare i geni, cioè le strutture del DNA codificanti per le proteine, è diventato sempre più semplice, stante la messa a punto di sonde molecolari al DNA reso radioattivo, della lunghezza di 15-20 nucleotidi scelti in analogia al frammento di proteina che si sta studiando.

Quindi, con la sonda opportuna si può ricercare ed analizzare solo il gene che si sospetta alterato. Così si acquisiscono conoscenze più precise su molte malattie: distrofia muscolare, eritroenzimopatie, deficienze immunitarie congenite, leucemie, molte forme di diabete e di altre malattie metaboliche.

L'articolo si conclude con un panorama esaltante che vede l'ingegneria genetica al centro di prossime terapie precoci, pur riconoscendo l'opportunità di interrogarsi sui limiti delle future applicazioni di tali tecniche d'avanguardia.

C. DE SANTIS

## MEDICINA SOCIALE

BERRETTA ANGUISSOLA A.: *La Comunicazione in medicina*. Federazione Medica, 1, 1993.

L'A., illustre maestro dell'arte medica, affronta in questo articolo il delicato tema dell'informazione e della divulgazione, cioè della comunicazione di notizie mediche al profano.

Divide innanzitutto l'argomento in tre sezioni, a seconda che il destinatario dell'informazione sia il malato oppure i suoi familiari, oppure il pubblico (in quest'ultimo caso abbiamo la divulgazione, oggi diffusissima attraverso i mass-media).

In ogni caso il problema fondamentale da affron-

tare è il linguaggio (non può essere troppo tecnico, per poter essere compreso da tutti). In più, l'A. osserva quanto sia importante, oltre al linguaggio opportuno, il "modo" come le notizie vengono date e condanna esplicitamente quelle un po' spontaneamente fornite e un po' quasi strappate dagli interessati nelle corsie o nelle anticamere, in fretta, prima o dopo la visita, prima o dopo un intervento. Fa addirittura un quadretto: il medico e i parenti in piedi, in un succinto e fuggevole scambio di parole; o al letto del malato, quasi sempre in presenza di molte altre persone.

L'A. sembra lasciar intendere che la condizione ideale dell'informazione del medico al paziente o ai suoi parenti sia quasi un momento dell'atto medico, un colloquio sereno ed eventualmente protratto, nella "privacy" e in condizioni di relativa comodità.

Come non condividere in pieno questo assunto? Certo, occorre in ogni caso cautela, saggezza, misura; intuizione e rispetto delle reazioni emotive che le parole e i concetti possono suscitare in chi ascolta.

Altro discorso riserva l'A. alla comunicazione al pubblico, cioè alla divulgazione vera e propria. Di questa esalta la funzione di educazione sanitaria della popolazione (sempre che sia "prudente e discreta, priva di ogni finalità pubblicitaria").

Riconosce che "l'arte della divulgazione è difficile" e ricorda che è stato giustamente affermato che "uno ce l'ha nel sangue o non ce l'ha". A proposito dell'uso dei mass-media, l'A. raccomanda grande cautela, afferma che non è mai necessario "dire tutto ai profani" e condanna la trasmissione in TV di precisi dettagli di interventi chirurgici o comunque l'eccessivo soffermarsi su aspetti tecnici specifici di vari quadri morbosi.

Esorta invece ad insistere sull'argomento della prevenzione delle varie malattie. Questo vuol dire, afferma energicamente l'A., mettere il pubblico in condizioni di adeguare il proprio comportamento ai canoni di una vita sana.

L'A. conclude che occorre anche tener conto che fra tanti lettori o ascoltatori vi possono essere quasi di sicuro alcuni individui affetti dalle malattie di cui si sta parlando.

Questo richiamo alla prudenza e alla saggezza in un campo tanto attuale e da una cattedra sì prestigiosa era quanto mai necessario.

C. DE SANTIS

NAPPI G. (Istituto Neurologico Mondino, Pavia).  
CARACENI T. (Istituto Neurologico Besta, Milano): *Approfondimenti sul Parkinson a scopi curativi*. Giornale del Medico, 46, 1993.

Presentando il IV Corso sul Parkinson svoltosi a Varese (Villa Ponti) il 20 e 21 ottobre u.s., gli AA. ci ricordano che più di 150.000 italiani tra i 50 e i 70 anni sono affetti da questa malattia.

L'alterazione biochimica fondamentale è la carenza di dopamina nei nuclei sottocorticali e in generale nelle strutture che utilizzano detto mediatore chimico. Possibile "primum movens" della deplezione di dopamina sarebbe l'invecchiamento precoce della sostanza nigrostriatale, verosimilmente facilitato da altri fattori. Si parla, fra l'altro, di un'alterazione su base genetica della funzione dei mitocondri.

Può essere in causa anche l'azione subdola di sostanze tossiche assorbite, come diserbanti e pesticidi: ne conseguirebbe un eccesso di radicali liberi, possibile causa di morte cellulare.

Di fronte ad ogni caso di morbo di Parkinson è quindi d'obbligo una attenta disamina di stigmate genetiche, fattori della personalità, stile di vita, abitudini alimentari e voluttuarie, nonché dell'ambiente di vita (città, campagna, clima, latitudine).

Il problema terapeutico, su cui è centrata l'attenzione degli studiosi, trova oggi egregie possibilità di quasi soluzione nell'uso della L-Dopa, specialmente a lento rilascio, ed anche degli agonisti dopaminergici, sempre più efficaci e maneggevoli. In certi casi (distonie) si propone anche la tossina botulinica e un'opportuna fisioterapia.

C. DE SANTIS

## PSICOLOGIA

CAFISO R.: *Vent'anni di Droga: una radiografia*. Rivista di Psicologia Contemporanea n. 121, 1994.

L'A. di questo interessante lavoro descrive con competenza, scientificità e serietà, direi da bravo "radiologo",



quest'ultimo travagliato ventennio che ha caratterizzato il progressivo aumento del grosso problema della droga. L'A. divide l'articolo in due significative parti: nella prima parte descrive gli effetti della droga in quei giovani che annovera nella prima generazione dei tossicodipendenti italiani, quelli cioè che si definivano storici (a partire cioè dal '68) per i quali la droga rappresenta il propellente della mente. La cultura degli anni '70 era caratterizzata dalla pretesa di poter ampliare, attraverso l'assunzione di certe droghe, la propria cultura, la consapevolezza, la fantasia ed il modo di poter meglio comunicare con il mondo sociale circostante. Erano gli anni dei "significati a tutto" e delle interpretazioni forzate in chiave politico-sociologica. I tossicodipendenti della prima generazione erano fieri della loro condizione, in quanto si consideravano all'avanguardia culturale o in "Trincea". Infatti essi non si mimetizzavano ma assumevano un'immagine e un aspetto inconfondibile.

Nella seconda parte, come vedremo più avanti, è descritto il comportamento privo di ideali dei nuovi assuntori di droga. Tra le droghe maggiormente rappresentative descritte nella prima parte troviamo: i derivati della canapa indiana, usati in larga misura per pensare, per esprimersi senza "corazza", ma soprattutto, a loro giudizio, per una maggiore interazione umana e sociale. L'eroina però era la droga per eccellenza o come dice l'A. "la droga regina", usata con rituali e modalità ben precisi, personalizzati ma accomunabili. Gli "acidi" erano usati per esperienze particolarmente intense, quelle cioè denominate "viaggi", che per alcune personalità particolarmente deboli potevano essere viaggi senza ritorno per il proprio equilibrio mentale o per la loro stessa esistenza terrena.

Il tossicodipendente della prima generazione si autogestisce, dosa l'eroina e spesso tenta improbabili disintossicazioni, allo scopo esclusivo di sentirne meglio gli effetti dopo, essendo diminuita l'assuefazione.

Dal punto di vista comportamentale l'assuntore è arrogante, ma anche adulator, bugiardo, ma sperduto.

Egli è contrario agli psicofarmaci, assume in altri termini soltanto due o tre sostanze; ama la musica, è interessato alle religioni orientali, legge elettivamente i poeti maledetti ed ascolta le voci storiche come i Beatles, gli Stones e gli Who.

Tra gli artisti (Verlaine e Baudelaire) seguono coloro che drogandosi pagano un prezzo personale alla ricerca di un risultato creativo. Nel 1982 in Italia scoppia il problema Aids. È lo spettro di una generazione già consunta dall'uso di eroina. All'epoca poi usavano bucar-

si in due o più con la medesima siringa e, a volte usavano come diluente l'acqua di pozzanghere.

Intanto il fenomeno si evolve ed arriviamo alla fine degli anni '70, che coincide con l'inizio della seconda parte dello studio in questione.

Il tossicodipendente descritto in questa seconda parte diventa politossicodipendente. Assistiamo ad una vera e propria esplosione del fenomeno, cioè ad una "degenerazione" della problematica, ad una vera e propria aberrazione.

Il giovane assume dunque tutto ciò che può sconvolgerlo e non gli importa di altro. È abulico, non ama, è privo di gioia, di ideali e di religiosità.

In questi ultimi anni esplode il fenomeno del crack e l'ecstasy, un massiccio impiego dei tranquillanti (roipnol), delle anfetamine e degli ipnotici. Anche l'alcol rappresenta una "bevanda" di elezione, in quanto è facile il suo reperimento ed ha buoni effetti disinibenti.

Il tossicodipendente di oggi è quasi sempre inserito nel mondo sociale e lavorativo, nel quale riesce a mimetizzarsi. Ha anche una famiglia, contatti amicali e pratica degli sport, somigliando verosimilmente al non consumatore.

I tossicodipendenti di oggi, rispetto a quelli di ieri, hanno approntato un minimo di codice di autoregolamentazione, privilegiando l'igiene ed i periodici controlli ematici. Le ultimissime generazioni poi non "sparano più a zero" contro la società e la famiglia e non si propongono un progetto di vita. Essi, potremmo dire, non sono in crisi (intesa come apertura al cambiamento) ed è forse questa la parte più difficile per un efficace intervento mirante al recupero totale: affrancarli cioè dalla schiavitù della droga, per indirizzarli sul cammino che porta alla vera e retta realizzazione del proprio potenziale umano, a cui ogni persona aspira sia pure allo stato più o meno inconscio.

Possiamo a questo punto dire, anche se rischiamo di essere riduttivi, che lo stereotipo del tossicodipendente di quest'ultimo periodo è un "malato" d'amore; non ha conosciuto l'amore, non sa amare nel modo giusto perché non è stato amato nel modo giusto.

La droga si può vincere solo con le armi dell'amore e con un progetto idoneo per farlo transitare "dalla disperazione alla speranza". La soluzione non è il metadone o altri farmaci, ma un recupero urgente dei valori come la famiglia, gli impegni, la vita dell'uomo, il pacifismo, l'equità, la giustizia, la fede, la speranza e l'amore.

C. GOGLIA

L'Autore è docente di Psicologia dell'Età Evolutiva presso la facoltà di Psicologia dell'Università degli studi di Roma "La Sapienza".

In questo lavoro sono descritti alcuni sogni ricorrenti di un uomo, Claudio, prossimo alle nozze, interpretati da uno psicologo, amico di Claudio, di formazione junghiana. Grazie alla serietà professionale ed alla sensibilità dello Psicologo, Claudio ritrova serenità e gioia. Man mano che il giorno delle nozze si avvicina, Claudio, pure amando molto la sua futura moglie, tuttavia è perplesso e titubante per il passo che sta per compiere. Claudio deve sposarsi tra circa sei settimane e con l'avvicinarsi della data stabilita egli diventa non solo sempre più ansioso ma ha incominciato a sognare, in modo quasi ricorrente scene che hanno per oggetto degli incontri a carattere sessuale. Gli incontri però non hanno per protagonista la sua prossima moglie, ma le sue "ex"; ogni risveglio, sostiene Claudio, è causa di sofferenza psichica e di grande perplessità. Claudio confida le sue angosce ad un suo amico psicoterapeuta sia per capire ciò che gli sta capitando che per avere qualche consiglio. Cosa si nasconde dietro la voglia di infedeltà oniriche? I sogni di Claudio non sono casuali, ma alla base c'è una comunicazione precisa dell'inconscio.

Quest'ultimo non è una specie di ripostiglio di desideri repressi, ma un mondo vero e proprio che è vitale e reale, così come il mondo conscio. Il linguaggio e i "personaggi" dell'inconscio sono simboli e i sogni sono i suoi mezzi di comunicazione. Secondo la concezione di Jung, l'inconscio è la grande guida, il grande amico e consigliere del conscio. Ciascun sogno è una forma di comunicazione privata ed individuale e non ci sono due soli sogni che usino i simboli dell'inconscio nello stesso modo. L'amico psicologo, dopo aver ascoltato Claudio gli consiglia di tenere un taccuino accanto al letto per appuntarsi il contenuto dei sogni al momento del risveglio. Con questo consiglio lo psicologo vuole fare un confronto tra i primi sogni e quelli successivi. Man mano che l'analisi dei sogni va avanti, infatti, emerge che, mentre i primi sogni sono centrati su dei legami con delle donne con cui aveva avuto delle esperienze nella storia personale più recente, i sogni successivi hanno invece nel loro nucleo centrale delle

relazioni molto lontane, cioè quando Claudio frequentava le scuole medie. Una serie di sogni ripetitivi può rivelare dei problemi emotivi non risolti. In numerosi sogni la sua partner, dopo essersi intrattenuta con lui, diventa fredda, lo respinge e se ne va con un altro. In un sogno, Paola, la donna con cui aveva vissuto una storia d'amore importante, lo seduce e lo lascia. Claudio scrive questo sogno nel modo seguente: "vivo di nuovo con Paola nel nostro mini-appartamento. È come ai vecchi tempi. Sono contento. È lei a prendere l'iniziativa ... Ci abbracciamo ... Sono molto accettato ... All'improvviso lei dice che deve andarsene. Le chiede se c'è qualcun altro. Dapprima non vuole rispondere, poi dice "sì", distrattamente, e se ne va di corsa senza salutarmi. Mi sento oppresso da un'enorme tristezza e mi risveglio affannato". In sede di elaborazione del sogno e con l'aiuto dello psicologo amico, Claudio si rende conto di avere sempre temuto di essere respinto. In due precedenti relazioni importanti egli aveva sperimentato l'abbandono quando la sua partner aveva deciso di troncargli il rapporto. Anche da bambino, Claudio ricorda di aver avuto la sensazione che le sue due sorelle gemelle avessero ricevuto maggiore affetto da parte dei genitori. Claudio prende anche coscienza di essersi sempre sentito insicuro nei rapporti intimi. Analizzando i sogni erotici comprende inoltre che essi volevano esprimere il suo timore di essere abbandonato. In realtà egli teme che ciò che è accaduto con le sue "ex" possa ripetersi con Giorgia. Con l'affiorare dei sentimenti inconsci e con il supporto del suo amico psicologo, Claudio ritrova l'ottimismo e con esso la fine dei sogni ricorrenti. L'A. conclude il lavoro con alcune riflessioni importanti e significative che aiutano sicuramente a meglio comprendere il linguaggio dell'inconscio: se il contenuto onirico è su basi di rifiuto sessuale è possibile che il soggetto sia ancora vulnerabile a causa di vecchie ferite legate a rifiuti o abbandoni. Secondo Freud, queste ferite possono esser legate a irrisolti conflitti edipici (normali sentimenti di attrazione di un bambino nei riguardi di un genitore e la rivalità con l'altro genitore che non sono stati adeguatamente risolti).

Una buona interpretazione di un sogno ricorrente, vissuto con tanta angoscia, ha restituito a Claudio serenità e speranza.

C. GOGLIA



## SOMMARI DI RIVISTE MEDICO-MILITARI

a cura di D.M. Monaco

### INTERNAZIONALE

OPLITAI (A. VI, N. 1-2/1993): *Polizzi F.*: Il "118" si realizza nonostante le difficoltà; *Maggi M., Morici A., Volpini A.*: Emergenze e comunicazione; *Piccoli B., Troiano P., Migliore M., Grieco A.*: L'importanza dell'efficienza visiva nella prevenzione dei disastri tecnologici: il ruolo dell'ergoftalmologia; *Feliciangeli L.*: Operazione Cameroun: programma di prevenzione alle catastrofi e tecnologie per la Croce Rossa camerunense; *Mastagni G., Ursini R. e coll.*: Proposta di un nuovo approccio diagnostico circa le patologie ostruttive rino-faringee causa di un errato sviluppo del massiccio facciale; *Caneva M.*: Epidemia di colera in America Latina: programma di emergenza ICU-CEE in Perù; *Brauzzi M., Ruocco F. e coll.*: Schede informative sulle camere iperbariche mobili; *Moles M., Dykstra E.*: Prima conferenza paneuropea sui servizi medici d'emergenza; *Macchi C., Petazzi A. e coll.*: Prevenzione e pianificazione delle emergenze sanitarie derivanti dallo stoccaggio di ammoniaca; *Bortoluzzi R., Messi G. e coll.*: Ruolo, organizzazione e struttura di un'équipe medico pediatrica per la protezione civile; *Quarantelli E.L.*: Aspetti psicologico-sociali dell'evacuazione o della organizzazione di strutture di assistenza sanitaria in caso di incidente nucleare; *A.M.*: Associazione italiana medica delle catastrofi - Relazione del presidente dell'assemblea generale di Signa (FI) del 6 giugno 1992; *Del Grande G.*: Il supporto informatico nella moderna gestione assistenziale medico-chirurgica.

OPLITAI (A. VI, N. 3-4/1993): *Angelini F.*: Il volontariato nelle grandi emergenze: etica e solidarietà; *Ginis ST., Tsiltiklis CH.*: La previsione dei terremoti e i suoi effetti; *Reutershan T.P.*: Piano statunitense di intervento sanitario a livello nazionale in caso di calamità; *Peter A.*: Misure di intervento in risposta a grandi catastrofi di natura chimica; *Del Tin G., Zucchetti M.*: Impatto ambientale di incidenti in reattori a fusione; *Päivi Kiertti*: Disastri tecnologici in Africa - Questionario; *Melorio E.*: I minuti che contano; *Meneghini F., Stellin L., Fano F.*: Programma jolly. Proposta organizzativa di un sistema semplificato di informazione per immagini

di pronto impiego nelle calamità naturali e disastri tecnologici; *Pirovine C., De Bartolomeo R. e coll.*: Resoconto di una esperienza per l'allestimento di un Ospedale di primo soccorso in un paese in via di sviluppo; *Cardona S., Piazza M. e coll.*: "Golden Hour" e attivazione della struttura ospedaliera; *Peris A., Cardona S., Arnetoli F.*: Analisi degli interventi in corso di stabilizzazione pre-ospedaliera; *Bordone G., Veschi G. e coll.*: Tipologia e potenzialità delle équipes di intervento; *Lupini G., Fichera C.*: Il reparto soccorso mobile centrale; *Laganà G., Castellini P.L., Bitelli G.*: Dalla valutazione dell'esistente alla definizione degli standard; *Arnetoli F., Peris A.*: Aggiornamento sulla normativa dei mezzi di soccorso progetto A.N.P.A.S.; *Gilardoni C. e coll.*: Nuovi importanti traguardi nel miglioramento dell'imaging diagnostico mediante griglie anti diffondenti; *Romano A.*: Ruolo dell'unità aviotrasportabile multimodale C.T. SCAN.

### GRECIA

HELLENIC ARMED FORCES MEDICAL REVIEW (V. 26, N. 3-4/1992): *Policbronidis J.*: L'embolismo aereo arterioso e venoso; *Sfiniadakis J.K.*: L'ibernoma: un tumore insolito del tessuto adiposo scuro; *Lambropoulou-Karatza C., Gogos C.I. e coll.*: Il TSH: alterazioni della sua secrezione in malattie non tiroidee; *Picramenos D., Xipolias A. e coll.*: Il trattamento moderno dei calcoli del terzo superiore dell'uretere; *Kostakopoulos A., Picramenos N.I. e coll.*: I tumori renali lipomatosi. Diagnosi mediante tomografia computerizzata; *Tassiopoulos Th., Rombos Y. e coll.*: Incidenza dell'ingrandimento della milza nell'organismo degli affetti da  $\beta$ -talassemia; *Stavropoulos N.I., Karagiannis E. e coll.*: La litotrissia dei calcoli ureterali distali mediante onde d'urto extracorporee; *Agouridakis P., Tragaras S.*: Problemi di valutazione e di terapia nei pazienti politraumatizzati; *Nanos E., Polythodorakis S. e coll.*: L'appendicite: studio clinico e patologico di 615 casi; *Maniatis A.N., Maniatis N.A. e coll.*: Una prostatite cronica causata da *Streptococcus agalactiae* e da *Ureaplasma urealyticum*; *Tragaras S.*: Tranelli nella cura

di un paziente politraumatizzato; *Lymberopoulos S., Bollas N. e coll.*: Lembo libero vascolarizzato di avambraccio per la ricostruzione orale a seguito di resezione di un carcinoma recidivante.

## INGHILTERRA

JOURNAL OF THE ROYAL ARMY MEDICAL CORPS (V. 140, N. 1/1994): *Dickinson J.G.*: Il colpo di calore nel personale in servizio; *Owen J.P.*: Valore di un questionario sanitario pre-impiego compilato da un medico di medicina generale nella selezione delle reclute; *Bricknell M.C.M., Chowdhury C.R.*: Esperienza di chirurgia otorino "in caso al giorno" in un Ospedale Militare; *Andrew D.R.*: Gli elicotteri-ambulanza nell'assistenza critica; *Ryan J.M., Bailie R. e coll.*: La rimozione del giubbotto antiproiettile leggero a seguito di ferite in combattimento; *Hambidge J.E., Handley C.*: L'artroscopia negli anziani; *Roberts L., Cook E. e coll.*: La gravidanza prolungata: l'esperienza di due anni in cui è stata data alle donne la possibilità di un trattamento conservativo; *Heath K.J.*: La soluzione salina ipertonica: rassegna della letteratura e valutazione del suo ruolo nella rianimazione dei soggetti con shock traumatico ipovolemico; *Farrar M.J.*: Casistica: il diverticolo di Meckel: bisognerebbe esciderlo profilatticamente nel personale in servizio? *Sloss J.M., Pailthorpe C.A.*: Una spondilodiscoartrite dorsale a seguito di una piodermite nota come "esantema di Woodbury"; *Allen J.C.*: Un'ostruzione dell'intestino tenue post-traumatica: resoconto di un caso; *Roberts M.J.*: Il mal di montagna acuto - Esperienza nella spedizione "Tetto dell'Africa" ed implicazioni militari: casistica.

## JUGOSLAVIA

VOJNOSANITETSKI PREGLED (V. 50, N. 5/1993): *Jokanovic M.*: L'anticolinesterasi e gli effetti neurotossici ritardati del tabun nelle galline; *Dragojevic-Simic V., Colic M., Gasic S.*: Modulazione radioprotettiva e terapeutica della rigenerazione del timo del ratto dopo irradiazione con i raggi X; *Cobeljic M., Cekanac R. e coll.*: Una epidemia di enterocolite acuta causata da *Escherichia coli* enterotossigenica; *Bojic I., Mijuskovic P. e coll.*: L'endotossinemia nei pazienti di tossinfezione alimentare; *Lepsanovic Z., Kuljic-Kapulica N., Krstic Lj.*: Ricerca del virus B 19 nel siero di pazienti sottoposti ad ibridazione

di DNA; *Jovicic V., Lepsanovic Z., Krstic Lj.*: Tipizzazione elettroforetica dei ceppi di rotavirus; *Todorovic S., Dordevic S.*: La sindrome di Troyer; *Maksimovic M.*: La disinfezione dell'acqua potabile mediante cloro: acqua sicura o rischio per la salute; *Micovic M., Cabarkapa M., Zivkovic-Prorocic S.*: Le alterazioni da stress post-traumatico; *Dedic G.*: Il gioco d'azzardo come problema sociale; *Jovicic A., Ivanisevic V., Maric D.*: Prospettive della terapia antiaggregante della malattia cerebrale ischemica; *Kilibarda V., Glisovic L., Jovanovic D.*: Le tossine ciclopeptiche dei funghi della specie *Amanita* e la possibilità della loro identificazione; *Tomic I., Dangubic V.*: Una polmonite da ipersensibilità.

## MESSICO

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (V. 47, N. 1/1993): *Sandria Perez M.R., Villarreal Guzman R.A. e coll.*: Stato attuale della rachianestesia; *Candia de la Rosa R.F., Pena Mercado F. e coll.*: La rivascolarizzazione distale. Una buona possibilità di salvezza per una estremità ischemica a causa di ostruzione tibioperoneale; *Mendoza Reyes A., Villarreal Guzman R.A.*: Interazione dell'esmololo con gli induttori anestetici nell'intubazione tracheale in pazienti senza lesione miocardica; *Ruiz Esparza E.G., Magallantes Negrete F. e coll.*: Il trasferimento microchirurgico del retto addominale: dieci anni di esperienza nell'Ospedale Militare Centrale; *Fernandez Doblado R., Garcia Morales M.A.*: Un melanoma coesistente con lo stato di gravidanza; *Moreno Guzman A., Belmonte Montes C. e coll.*: Una cisti gigante dell'omento - Resoconto di un caso; *de la Torre Martinez G., Leon Moreno A. e coll.*: Un teratoma retroperitoneale; *Nunez Chavez P.*: Il vaccino contro la meningite da *Haemophilus influenzae* (titolo HIB).

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (Supplemento di bioetica, V. 47, N. 1/1993): *Gomez Maganda Y Silva T.*: La bioetica nella salute pubblica, la sicurezza sociale e l'Esercito; Regolamento della legge Generale di Sanità in materia di ricerche in ambito sanitario; Codici Internazionali di etica; Codici Internazionali di etica della ricerca; Carte dei diritti del paziente; La salute come diritto umano nel diritto internazionale.

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (V. 47, N. 2/1993): *Pena Mercado F., Alvarez Ahumada C.A. e coll.*: La resezione trans-ascellare della prima costola nella sindrome da estrusione toracica; *Arizmendi Dorantes J.G.*,



*Zapiain-Guajardo J.G.*: Crescita intrauterina: peso, dimensione e perimetro cefalico dei neonati venuti alla luce nell'Ospedale Militare Centrale; *Villarreal Guzman R.A., Melo Vazquez J.J., Macedo Flores E.*: La buprenorfina sublinguale ed il dipirone nel trattamento del dolore post-operatorio; *Martinez Duncker R.C., Ignasi Carrio G.*: Utilità di un anticorpo monoclonale antigranulocitico marcato con tecnezio 99m nell'identificazione di malattie infettive ossee ed extra-ossee; *Villarreal Guzman R.A., Alvarado Ramos J.G.*: Nefrolitotomia anatrofica, trattamento anestetico e protezione renale – Resoconto di un caso; *Hernandez Sanchez R., Silva Ortiz J. e coll.*: Tumori pancreatici poco frequenti: 10 anni di esperienza; *Villarreal Guzman R.A., Sandria Perez M.R.*: Fondamenti tecnici e fisici per la somministrazione di ossido nitroso come anestetico a Città del Messico.

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (V. 47, N. 3/1993): *Redon Tavera A.*: La "Revista de Sanidad Militar" del Messico nella sua edizione del 45° anniversario; *Pena Mercado F., Cogordan Colo J. e coll.*: Le resezioni polmonari: fattori di morbilità e trattamento delle complicazioni; *Davalos Ibanez A.*: Gli anticorpi antitiroidei nell'ipotiroidismo congenito; *Leanos Casteneda O.L., Sanchez Garcia A.M. e coll.*: Effetto di medicamenti vari nel trattamento della peritonite fecale sperimentale nei ratti; *Lozano Lozano G.B.*: Progressi nella ricerca sul cancro urogenitale; *Lozano Lozano G.B.*: Progressi nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna e maligna; *Gutierrez Fuster E., Novoa G. e coll.*: Valutazione del trattamento dell'ipertensione arteriosa lieve e moderata con quinapril da solo o associato con un diuretico; *Figueroa Fernandez N.P., Reyes Velazquez J.O.*: Uso dei corticosteroidi per via intraarticolare superiore nel trattamento della sindrome dolorosa-disfunzionale dell'articolazione temporo-mandibolare; *Jimenez Miranda M.*: Le distrofie vulvari; *Berumen Campos J.*: L'impronta digitale del DNA nell'identificazione degli individui.

## OLANDA

NEDERLANDS MILITAIR GENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT (A. 46, N. 6/1993): *de Lange B.D.J.*: Il 10° Congresso dell'Associazione Europea della Stampa Militare; *Venendaal M., Slootman E.J.H.*: Fino a che punto è valido il Servizio Sanitario Militare?; *Tinsel L.B.G.M.*: Il gruppo per l'identificazione delle vittime in caso di catastrofi; *Bruijs-Schaapveld B.C.T.M., van Vierbergen A.P.*:

Le modificazioni elettrocardiografiche nell'ipotermia: rassegna; *Haerckens M.H.T.M.*: Il corso primario di medico di volo (della Aviazione dell'Esercito U.S.A.); *Hoejenbos M.J.J.*: Aspetti dello sgombero sanitario aereo nella R. Marina Olandese; *Mercx K.B.J.A.*: Le leggi e l'etica sono dimenticate durante il tempo di guerra?

## REPUBBLICA FEDERALE TEDESCA

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 37, N. 8/1993): *Urbach W.*: Inquinamento mondiale dopo la Guerra del Golfo – Minaccia per i soldati tedeschi? *Eickhoff U., Haaker R. e coll.*: Riflessioni sui problemi del drenaggio nella chirurgia infortunistica; *Mayr A.*: Significato e documentazione di virus e agenti subvirali negli alimenti di provenienza animale; *Klesper B., Schmelzle R. e coll.*: Ricostruzione tridimensionale computerizzata nelle fratture del cranio; *Mauer U.M., Waldbaur H. e coll.*: Dolori da uso d'elmetto; *Kolmsee P.*: 200° anniversario della morte del Dr. J.G. Fritze (1740-1793) – critico di successo del criterio del lazzaretto federiciano; *Nöldeke H.*: Ufficiali dirigenti la sanità per 140 anni alla "Marine-Station" sul Mar Baltico.

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 37, N. 9/1993): *Czyliwik D., Sobe D., Zöller L.*: Virus dell'epatite C – Infezione e diagnosi; *Panizzon R.G.*: Radioterapia del melanoma della cute; *Herberger U., Mayer F., Büttner H.*: Sarcoma sinoviale dell'articolazione del ginocchio; *Klinz C.*: La sinostosi prossimale familiare radio-ulnare; *Schulz C.D.*: Ufficiali tedeschi della Sanità come validi insegnanti di scuola superiore in odontoiatria.

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 37, N. 10/1993): *Hertel J.*: Fattori di mortalità perioperatoria nei grandi interventi sui polmoni; *Lieboldt T.*: Ricerche emodinamiche preventive di screening nella micro- e macro-angiopatia periferica del diabetico di tipo I – un raffronto metodico; *Zöller J.*: La borreliosi di Lyme: progressi nella diagnosi; *Steidl I.*: Metodo semplice per lo studio dell'efficacia degli antidoti contro il Soman.

## RUSSIA

VOJENNO MEDITSINSKY ZHURNAL (N. 8/1993)/ *Gurov A.N., Agapov V.K., Strelchionok A.F.*: Valu-

razione dell'efficacia economica dell'assistenza sanitaria, trattamento e riabilitazione dei feriti leggeri; *Ramodin G.I.*: Considerazioni sul problema dell'assistenza sanitaria, trattamento e riabilitazione dei feriti leggeri, malati ed incidentati nelle truppe missilistiche; *Lisitsin A.S., Vinnik L.F., Makiyenko G.A.*: Orientamenti per il miglioramento dell'assistenza ai feriti leggeri da parte del servizio sanitario delle unità tattiche; *Bryusov P.G.*: Organizzazione dell'assistenza chirurgica ai feriti leggeri durante lo smistamento; *Ivashkin V.T.*: Organizzazione dell'assistenza chirurgica ai feriti e malati leggeri; *Tsvelev Yu.V., Kozovenko M.N.*: Rassegna del miglioramento dell'assistenza ginecologica specializzata al personale femminile in servizio con ferite leggere; *Malakhov S.F., Burmistrov V.M. e coll.*: Assistenza sanitaria, trattamento e riabilitazione degli ustionati ricuperabili durante lo smistamento dei feriti; *Sheyanov S.D., Ul'chenko V.Yu., Shashkov B.V.*: Trattamento delle ferite dei tessuti molli mediante l'uso di bendaggi assorbenti; *Rakov A.L.*: Approccio moderno alla diagnosi e al trattamento del diabete mellito; *Cheremisin V.M.*: Rassegna dell'applicazione delle attrezzature radiologiche diagnostiche negli stabilimenti sanitari militari e loro significato per lo smistamento obbiettivo dei feriti leggeri e per la valutazione del loro stato di salute; *Korol'Kov V.F., Mun'Ko S.I., Kolkov V.F.*: Problemi della protezione antiepidemica dei feriti leggeri; *Lopatin S.A., Osipov V.M., Narykov V.I.*: Problemi dell'approvvigionamento campale di acqua per le truppe e gli stabilimenti sanitari militari; *Znamensky A.V., Kuderkov S.M. e coll.*: Contenuto delle misure sanitarie nel processo di riabilitazione dei feriti e malati leggeri; *Nesterenko A.O., Andrianov V.P. e coll.*: Il problema dell'assistenza sanitaria ai feriti leggeri; profilo terapeutico nella Marina; *Lar'Kov A.A., Vasilchenko A.D., Kostenko L.M.*: Organizzazione del trattamento dei feriti leggeri già smistati secondo l'esperienza della Grande Guerra Patriottica e dei conflitti locali prebellici; *Ivan'Kovich F.A.*: La battaglia di Stalingrado nella storia dell'U.R.S.S., della Russia e della Germania.

VOJENNO MEDITSINSKY ZHURNAL (N. 9/1993): *Nikolayev N.M.*: Organizzazione ed aspetti chirurgici del trattamento dei feriti leggeri durante lo smistamento; *Polozhentsev S.D., Novitsky V.A., Lebedev M.F.*: Riabilitazione sanitaria dei colpiti da trattamenti terapeutici e dei malati di somatizzazione; *Popov R.A., Grigoriev A.I.*: Elaborazione statistica primaria dei risultati delle ricerche medico-biologiche; *Khrustikov V.S., Shalayev V.P., Izvoschik O.V.*: Esperienza nell'applicazione

dei computers personali nel policlinico militare; *Zbilyaev E.G., Goncharov S.F., Dmitriev B.P.*: Metodica dell'organizzazione e dell'esecuzione di ricerche scientifiche nelle zone di emergenza; *Antipov A.B., Shanin V.Yu., Budko A.A.*: Compendio di rianimazione nelle cure pre-mediche e mediche ai feriti gravi in situazioni di emergenza; *Domrez B., Shteiner E.R., Maystrenko N.A.*: Applicazione di fissatori esterni con inelaiatura esterna in legno per la medicina delle catastrofi; *Gurevich K.Ya., Vorobiov A.A.*: Principii metodici della disintossicazione extracorporea; *Legeza V.I., Abdul'Yu. A., Boiko V.N.*: Rassegna sullo sviluppo delle medicazioni per mantenere la capacità di combattimento dei feriti leggeri mediante trattamento con radiazioni ionizzanti (Rassegna della letteratura); *Akimov G.A., Odinak M.M. e coll.*: Meccanismi della lesione dei tronchi nervosi nelle ferite da armi da fuoco delle estremità (Ricerca sperimentale); *Guizatullin Sh.Kh., Fomin B.V.*: Tattiche microchirurgiche nel trattamento del neuroma solido del fascicolo primario superiore del plesso della spalla; *Chibisov V.A.*: Applicazione delle esperienze sul metodo dei radionuclidi per la diagnosi delle malattie degli organi interni; *Slyuzhitsky I.V.*: Diagnosi e trattamento del melanoma della pelle; *Frantsuzov V.N., Krylov N.L. e coll.*: Orientamenti di base del complesso del trattamento delle ulcere trofiche delle estremità inferiori; *Chizh I.M., Orlov G.S.*: Significato della diagnosi epidemiologica per la profilassi delle infezioni ad insorgenza naturale (Dall'esperienza di lavoro presso le truppe in condizioni di terreno desertico montagnoso a clima caldo); *Polyanko N.I.*: Analisi delle conseguenze letali dell'amebiasi in terreno desertico montagnoso; *Terentiev L.P., Aleksanin S.S., Lavrentiev I.A.*: Valutazione dell'influenza del terreno radioattivamente contaminato sull'immunità; *Dorochevich V.I., Zabrodsky P.F.*: Resistenza non specifica degli organismi del personale in servizio a differente regime dietetico; *Mel'nik S.G., Shakula A.V., Klyunk A.D.*: Dinamiche annuali della capacità di lavoro del personale di volo; *Bortnovsky V.N., Myznikov I.L.*: Stato di salute e morbilità tra il personale dei sottomarini della Flotta del Nord e vari periodi delle loro attività di addestramento militare.

## SPAGNA

MEDICINA MILITAR (V. 49, N. 4/1993): *Romero Barbero J.L., Montesinos Fernandez C. e coll.*: Alterazioni dei fattori di coagulazione plasmatici durante il tratta-



mento anticoncezionale; *Pastor Jimeno S.A., Aragon Romero A.J.*: Farmacoprofilassi della polmonite da broncoaspirazione nell'anestesia generale per chirurgia elettiva: l'omeprazolo a paragone con la ranitidina; *Calvo Vecino J.M., de Martin, Celemin R.J. e coll.*: Profilo emodinamico dell'anestesia generale nel taglio cesareo associata o meno ad isoflurano a bassa concentrazione; *Briz Hidalgo F.J.*: Raccomandazioni del gruppo di lavoro sui servizi odontoiatrici di "Euromed" sulla limitazione delle attività di volo e di immersione dopo la somministrazione di farmaci e-o la realizzazione di procedimenti chirurgici abituali in pratica dentaria; *Molinero Barranco M.A.*: La balanite e la balanopostite nelle Forze Armate; *Alguacil Rodriguez R., Gomez Vilanova R. e coll.*: Dispositivi per l'accesso venoso prolungato; *Lucas Martin M.C., Martinez Gonzalez-Moro I. e coll.*: Studio delle modificazioni spirometriche indotte a lungo termine dalla immersione con ossigeno; *Gonzalez Perez L.M.*: Lesioni orali in relazione alla infezione virale della immunodeficienza umana: stato attuale del problema; *Maestro Vera J.R., Almagro Sanchez M. e coll.*: Epidemiologia delle tigne nella zona sanitaria dell'Ospedale Navale di Ferroll (1987-1990); *Hernandez Sanchez G.*: Basi fisiche della produzione di immagine mediante risonanza magnetica; *Martinez Quinones J.V.*: Valutazione clinica e trattamento del singhiozzo persistente; *Rodriguez Franco R., Atero Carrasco F.*: HLA-B27, infezione, immunità e spondiloartropatie; *Sanchez-Galindo Lopez-Linares M., Zarco Villarosa D. e coll.*: La distrofia progressiva dei cono e dei bastoncelli: un caso familiare; *Merida Ramos F.J., Rodriguez de Liebana D.*: Controllo microbiologico e punti critici; *Perez Grana R., Reguera Useros J.I., Rodriguez Torres A.*: Studio microbiologico tecnologico nei cibi conservati avariati; *Pacheco Ibanez A., Romero de Tejada Picatoste M., Luna Maldonado A.*: Studio di una serie di indicatori biochimici di consumo di alcool in una popolazione di piloti militari e civili; *Carratero de Nicolas F., Rico Medina P.*: Gli attuali sistemi di somministrazione di insulina nel bambino diabetico sono sufficienti?; *Alfaro Torres E.*: Riflessioni attuali sulla "Sanità Militare"; *Mena Gomez A., Diaz-Reganon Jimenez J. e coll.*: La derattizzazione nelle caserme a proposito di una campagna di derattizzazione nell'acquartieramento "Templarios Lérida"; *Rueda Perez J.M.*: Decadenza e rinascita della chirurgia spagnola nel 18° secolo; *Vilas Diez A., Aviles Vilchez F., Sanchez Garcia G.*: La diagnosi per immagine: l'ecografia.

MEDICINA MILITAR (V. 49, N. 5/1993): *Moratinos Palomero P., Cossi Cerbasi L., Guijarro Escribano F.J.*: Impiego del ciano-2-acrilato di butile (Histoacryl) nelle ferite labiali: studio sperimentale; *Badia Bosch J., Tejero Martinez A.M.*: Studio dello stato periodontale in un gruppo di reclute; *Lozano Gomez M., Paramo Munoz M.J. e coll.*: L'artrite reumatoide del ginocchio. Soluzioni attuali: la sinoviectomia a paragone con l'artroplastica totale; *Calvo Vecino J.M., de Martin, Celemin R.J. e coll.*: Anestesia inalatoria. L'uso dei nuovi alogenati. Studio comparativo della farmacodinamica ed effetti emodinamici degli anestetici inalatori alogenati; *Vilas Diez A., Hernandez Sanchez G.*: Immagine a risonanza dell'emorragia cerebrale intraparenchimatosa; *Calvo Vecino J.M., de Martin, Celemin R.J. e coll.*: Le benzodiazepine. Anestesia del passato e del futuro; *Salinas J., Toledano A. e coll.*: Revisione filogenetica dei sistemi di escrezione; *Sierra Diaz-Penalver F., Munoz-Mingarro Martinez J. e coll.*: La "Miastenia gravis": anestesia e rianimazione. 2ª Parte: rianimazione e trattamento anestetico; *De La Torre Gutierrez M.J., Perez Alvarez M. e coll.*: Un ascesso intrasellare simulante un adenoma ipofisario gigante; *Carretero de Nicolas F., Serrano Alonso L. e coll.*: L'ascesso ipofisario. Studio a proposito di un caso; *Medina Font J., Alonso Rodriguez C.*: Le iperlipidemie nei piloti militari; *Jaqueti Aroca J., Beribue J.C. e coll.*: Prevalenza degli anticorpi contro l'epatite A nel personale militare; *Martin Otero L.E., Aguinaga Zapata H., Sanchez-Vizcaino Rodriguez J.*: Adattamento della tecnica di immunoblotting per l'identificazione diagnostica del virus della rinopolmonite equina; *Vallejo Herrador J., Sanchez de la Muela Naverac P.L.*: Il trapianto: aspetti della donazione di organi e qualità della vita del paziente trapiantato; *Herrera de la Rosa A.*: Il medico testimone di eccezione. La fortuna di essere medico; *Molina Foncía F.*: La missione divulgativa del medico di volo.

## U.S.A.

MILITARY MEDICINE (V. 158, N. 4/1993): *Mogensen K.*: Un'introduzione ai concetti di anticorpo monoclonale per la nurse di oncologia; *Abrens W.D.*: La ristrutturazione organizzativa del servizio delle "Nurses": una scelta di cambiamento; *Moul J.W.*: James Claude Kimbrough: il padre della moderna urologia dell'Esercito U.S.; *Rosenbeck R., Massari L.*: Il servizio militare in tempo di guerra e l'utilizzazione dei servizi di assistenza sanitaria del Dipartimento dei Veterani; *Addicott J.F.*:

Addetti all'assistenza sanitaria militare sotto inchiesta: una rassegna; *Vandre R.H., Klebers J. e coll.*: Il polso elettromagnetico. Parte 1<sup>a</sup>: effetti sull'equipaggiamento medico campale; *Welner A.H.*: Il futuro della formazione professionale dopo il periodo di "internato"; *Behmer C.L., Hoffman M.A., Freeman V.S.*: Una comparazione multifocale sui risultati dei test sullo stato di salute e la prontezza fisica del personale della marina; *Cook A.A.*: La neuropatia da manette fra prigionieri di guerra U.S. nell'operazione "Tempesta del Deserto"; *Mangelsdorff A.D., Moses G.R.*: Una rassegna del personale di riserva del dipartimento sanitario dell'Esercito mobilitato a sostegno dell'operazione "Tempesta del deserto"; *Niemtzow R.C., Yarbrough G. e coll.*: Il servizio di emergenza dei radioamatori ed il sistema sanitario nazionale per gli stati di catastrofe; *Bradford V.P., Graham B.P., Reinert K.G.*: L'accuratezza delle anamnesi mediche autoriferite: uno studio; *McAlister W.H., Buckingham R.S., Wingert T.A.*: Una comparazione delle limitazioni del campo visivo con la maschera protettiva della serie M 17 e con la maschera chimico-biologica MCU-2/P; *Su Yi Kang, Chong Y e coll.*: Il tifo petecchiale in Corea: importanza della diagnosi clinica precoce in quest'area endemica di recente scoperta; *Zieno S.A.*: Programma organizzato per il trattamento delle infezioni dell'orecchio; *Wittich A.C.*: Il ginecologo militare in un ambiente di conflitto a bassa intensità; *Soldano S.L., Place L.B. e coll.*: Un edema polmonare a seguito di intubazione di origine non cardiogena; *Perdue P.W., Galbo C., Ghosh B.*: La localizzazione di lesioni sospette del seno mediante tomografia computerizzata guidata da ago; *Harviel J.D., Furman R.L.*: Una necrosi ricorrente dei tessuti molli prodotta da decumaro con esito in una mastectomia.

MILITARY MEDICINE (V. 158, N. 6/1993): *Kessler H.P., Pemble C.W., III*: Identificazione medico-legale dei feriti mediante esame della dentatura durante l'operazione "Tempesta del deserto"; *Luz G.A., De Pauw J.W.*

*e coll.*: Il compito della medicina militare nell'azione civica da parte delle Forze Armate; *Blout B.W., Krober M.S. e coll.*: Lo stato di nutrizione dei bambini boliviani residenti in campagna; *Lopreiato J.O., Moriarty R.*: Stato di immunizzazione di una popolazione di famiglie di militari; *Carter B.S.*: Il medico militare e la conservazione dell'efficienza operativa delle truppe; *Margalit C., Ezion T. e coll.*: Le esperienze delle Forze di difesa israeliane nel trattamento dei prigionieri di guerra e delle loro famiglie: un modello di trattamento innovativo con molteplici aspetti; *Visuri T., Koskenvuo M., Dahlström S.*: L'emartrosi del ginocchio clinicamente stabile, dovuta agli sport ed all'addestramento militare, nelle giovani reclute: un'analisi artroscopica; *Ellsworth P.D., Sinnott M.W. e coll.*: Utilizzazione della terapia occupazionale nel controllo dello stress da combattimento durante la guerra del Golfo Persico; *Paparello S.F., Garst P. e coll.*: Malattie caratterizzate da diarrea e disturbi respiratori a bordo della nave ospedale MCV T-AH 19 durante l'operazione "Scudo del deserto"; *Hughes J.H.*: Tumori maligni primari dell'intestino tenue: una rassegna retrospettiva in un Ospedale Militare; *Diaz R.A., Datena J.M.*: La preparazione per "La Tempesta del deserto": espansione della farmacia di un Ospedale oltremare dell'aeronautica per trattare i feriti; *Ross J.*: Rassegna delle lesioni degli arti inferiori da loro uso eccessivo durante l'addestramento militare di base - Parte I<sup>a</sup>: tipi di lesioni da uso eccessivo: Parte II<sup>a</sup>: prevenzione delle lesioni da uso eccessivo; *Yerkes S.A.*: Le situazioni "incomode": il senso dell'addestramento in una zona di guerra; *Zaloznik A.J., Stinson K.R., Rennie D.S.*: L'addestramento della guardia nazionale: l'esperienza di Forte Irwin durante l'operazione "Tempesta del deserto"; *Weber C.R., Wygonski R.J. e coll.*: Ferita da scheggia della lingua rimasta senza diagnosi per un lungo periodo di tempo (57 gg.); *Enzenauer R.W., Byers N.T.*: Vizio di rifrazione diverso fra i due occhi ed astigmatismo elevato associato ad un linfangioma dell'orbita.



### CONGRESSI

#### **GRAVIDANZA E PATOLOGIA VENOSA Bagni di Tivoli (Roma), 11 Giugno 1994**

Il Congresso, organizzato dalla Sezione Regionale Lazio della Società Italiana di Flebologia, si svolgerà presso il Grand Hôtel Duca d'Este di Bagni di Tivoli.

#### **PROGRAMMA**

Saluto del Presidente della S.I.F. e del rappresentante Regione Lazio SIF.

#### **1ª Sessione**

*Presidente:* Prof. G. GENOVESE

*Moderatori:* Prof. C. ALLEGRA — Prof. E. CIRESE

Inquadramento nosologico e clinico  
E. MARROVELLO

#### **MODIFICAZIONI EMOREOLOGICHE**

Modificazioni emodinamiche in gravidanza  
R. LUCIANI

Modificazioni emocoagulative in gravidanza  
A. PETRALITO

#### **LE COMPLICANZE**

Patologia emorroidaria in gravidanza  
E. CIRESE

Tromboflebiti e flebotrombosi in gravidanza  
M. BONIFACIO

Diagnostica ecografica  
A. FREZZOTTI

#### **2ª Sessione**

*Presidente:* Prof. C. SPATERA

*Moderatori:* Prof. P. VALLI — Prof. G. POLLARI

#### **LA PREVENZIONE**

Utilità della prevenzione in gravidanza  
C. ROSCO

Elastocompressione in gravidanza  
M. SEMPRINI

#### **LA TERAPIA**

Terapia medica  
G. MORESCHINI

Terapia chirurgica  
C. PETRASSI

Discussione

#### **Segreteria scientifica:**

S.I.F. Sezione Regionale Lazio

Dott. Claudio ROSCO

Via Acqua Donzella, 27-00171 Roma

Tel. 06/7810561

#### **14° CORSO PROPEDEUTICO DI CHIRURGIA E RIABILITAZIONE DELLA MANO Savona, 3-9 Luglio 1994**

Il Corso, organizzato dalla Società Italiana di Chirurgia della mano, dalla Fondazione Savonese per gli Studi sulla mano e dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Genova si svolgerà con la collaborazione del personale medico e paramedico della 1ª Divisione di Chirurgia generale, della Sezione di Chirurgia della mano e del Servizio di recupero e rieducazione funzionale della USL n° 2 Savonese.

Inoltre: esercitazioni guidate di microchirurgia, confezioni di tutori, ortesi, protesi, visione di diapositive, videocassette; nozioni di tecnica fotografica e cinematografica preoperatoria.

Le lezioni di fisioterapia saranno tenute da D. THOMAS e M. MANTERO, seguite da esercitazioni pratiche per fisioterapisti.

*Presidente:* F. PIPINO

*Direttore:* R. MANTERO

*Coordinatore:* P. BERTOLOTTI

*Docenti:*

ARZILLO G.P.  
BERTOLOTTI M.  
BORMIDA R.  
BREMA F.  
BULUGGIU G.  
CANGEMI F.  
COSTA M.  
FERRARI G.L.  
FERRO C.  
FRUMENTO F.  
GHIGLIAZZA G.B.  
GRANDIS C.  
LAVA P.

MANTERO M.  
MAZZOTTA P.  
MORETTI F.  
NOVARA G.  
PERONA F.  
PIZZORNO V.  
PRIANO G.  
QUAGLIA A.C.  
ROSSELLO M.I.  
TAGLIASACCHI C.  
TORAZZA A.  
VITALI G.M.

*Segretaria:* N. SGUERSO

PROGRAMMA

Domenica 3

Inaugurazione del Corso al Teatro Chiabrera  
Conversazione di Renzo MANTERO: Le mani di Rodin

Lunedì 4

Metodologia d'approccio  
Anatomia chirurgica  
Semeiotica clinica  
Malattia di Dupuytren  
Bendaggi  
Fkt (*segue esercitazione*)  
Anestesia  
Problemi cutanei  
Diagnostica per immagini

Martedì 5

Lesioni tendinee – *generalità*  
Lesioni dei tendini flessori  
Lesioni dei tendini estensori  
Tenovaginaliti stenosanti  
Amputazioni  
Tumori: *generalità*

Tumori delle parti molli  
Tumori dello scheletro  
Tumori: terapia medica

Mercoledì 6

Semeiotica neurologica  
Sindromi da intrappolamento  
Microchirurgia  
Lesioni vascolo-nervose  
Lesioni del plesso  
Fkt splint e ortesi (*segue esercitazione*)  
Lesioni telefalangee  
Ustioni

Giovedì 7

Fratture – distorsioni – lussazioni – generalità  
Fratture  
Lussazioni e distorsioni  
Mano reumatica  
Paralisi  
Fkt fratture (*segue esercitazione*)  
Lesioni settiche  
Degenerazioni mucoido-cistiche

Venerdì 8

Fkt lesioni tendinee (*segue esercitazione*)  
Problemi medico-legali  
Protesi estetiche  
Lezioni magistrali di Paolo PASTACALDI (Primario Divisione di Chirurgia della Mano e Microchirurgia Ricostruttiva Ospedale di Pisa) e di Luciano CECILIANI (Direttore Clinica Ortopedica dell'Università di Pavia)  
Mano e psiche  
Lezioni magistrali di Aldo De Negri (Socio Onorario SICM), Paolo Scoccianti (Primario Divisione Ortopedica Ospedale Santa Maria Nuova di Firenze) e Paolo Cherubino (Direttore Istituto Ortopedia 2a Università di Pavia, sede di Varese)



Sabato 9

Malformazioni congenite: classificazione  
Lezione magistrale di Gianni CAMERA (Direttore Centro di Genetica – Ospedale Galliera di Genova)  
Malformazioni congenite: trattamento chirurgico  
Consegna attestati

### **Segreteria del Corso**

Sezione di Chirurgia della mano  
Ospedale San Paolo  
17100 SAVONA – Tel. 019-83121 (ore 8-13)

### **CORSO POST-LAUREA DI DOPPLER VASCOLARE**

**Repubblica di San Marino, 16 – 18 Settembre  
1994**

Il Corso sarà tenuto al Teatro Titano, Repubblica di San Marino, sotto gli auspici del Dipartimento per le Scienze Biomediche dell'Università degli Studi di San Marino. La partecipazione è limitata a 180 persone che desiderino acquisire un certificato internazionale della loro esperienza nel campo specifico del Doppler vascolare. La Scuola è approvata dall'Ufficio della Federazione Europea della Società Ultrasuoni in Medicina e Biologia.

#### *Direzione:*

L. BARBARA (Italia)  
L. PURCELOT (Francia)

#### *Partecipanti:*

L. BOLONDI (Italia)  
E. BORGATTI (Italia)  
L. DERCHI (Italia)  
P. DUBBINS (Regno Unito)  
S.H. EIK-NES (Norvegia)  
S. GAIANI (Italia)  
K. JAEGER (Svizzera)  
M. KAPS (Germania)  
H. KATHREIN (Austria)  
H. LUTZ (Germania)  
H.B. MEIRE (Regno Unito)  
J.F. MOREAU (Francia)  
L. POURCELOT (Francia)  
G.L. RAPACCINI (Italia)  
C. SABBÀ (Italia)  
P.N.T. WELLS (Regno Unito)

### **CONFERENZE SULLO STATO DELL'ARTE**

Principi della fisica Doppler e di emodinamica  
Strumentazione per studi del circolo  
Analisi della placca aterosclerotica  
Vasi cerebrali e del collo  
Aorta e vasi iliaci  
Arterie periferiche  
Vene periferiche  
Ipertensione portale  
Trapianto di fegato  
Malattie vascolari renali  
Rene trapiantato  
Ostetricia

### **CONFERENZE SU ARGOMENTI MINORI**

Sicurezza del Doppler US  
Artefatti  
Doppler US transcranico  
Cambiamenti fisiologici e farmacologici nell'emodinamica splancica  
Circolazione arteriosa splancica nelle malattie del tratto gastrico-intestinale  
IVC e vene epatiche  
Shunts chirurgici porto-sistemici  
Vasi renali: cambiamenti funzionali e nefropatia ostruttiva

### **LAVORI IN PROGRESSIONE**

Modelli di curve di velocità nel Doppler istantaneo  
Mezzi di contrasto  
Immagini di velocità a colori  
Angiografia ultrasonica  
Ultrasonografia Doppler endoscopica

### **SESSIONI TECNICHE**

Interpretazione dello spettro Doppler  
Interpretazione delle immagini Doppler a colori  
Vasi portali  
Arterie renali

## DISCUSSIONI INTERATTIVE

Doppler US e Doppler US a colori: indagine non invasiva ai primi passi oppure tecnica standard ottimale?

### Segreteria scientifica

S. Gaiani

Ist. di Clinica Medica e Gastroenterologia

Policlinico S. Orsola

Via Massarenti, 9 – 40138 Bologna

Tel. + 51392738 Fax + 51392538

### Segreteria organizzativa

O.S.C. Bologna

Via S. Stefano, 30 – 40125 Bologna

Tel. + 51224232 Fax + 51226855

Sistemazione in albergo

L'agenzia *San Marino Tour* avrà cura della sistemazione dei partecipanti:

San Marino Tour

Via Piana 101 – 47031 RSM

## VII CONGRESSO NAZIONALE SIUMB X GIORNATE INTERNAZIONALI DI ULTRASONOLOGIA Riccione, 17-20 Settembre 1994

Il Corso di formazione è a numero chiuso con un massimo di 250 partecipanti; l'iscrizione dovrà essere effettuata entro il 31 Luglio 1994. Si svolgerà presso il Centro Congressi "Le Conchiglie" di Riccione dove sarà allestita una esposizione di apparecchiature scientifiche ed elettromedicali e pubblicazioni mediche. Al termine di ogni sessione si terranno le esercitazioni pratiche a piccoli gruppi.

### Presidenti:

L. BARBARA – A. CORINALDESI

### Comitato scientifico

L. ANGELINI

L. BUSCARINI

G.C. CAVALLI

F. CHIODO

R. CORINALDESI

L. GANDOLFI

G. GASPARRINI

G.P. GAVELLI

G. GOZZETTI

M. MIGLIOLI

E. PISI

G.L. RAPACCINI

E. RODA

R.A. ROVERSI

### Responsabili

P. BUSILACCHI

F. CANDIANI

F. FORNARI

P. PAVLICA

### Sabato 17

Fisica, apparecchiature ed artefatti

Semeiotica, semantica e refertazione

Fegato – Anatomia ecografica

Fegato – Epatopatie diffuse e ipertensione portale

Fegato – Lesioni focali

Colecisti

Vie biliari

Milza

### Domenica 18

Pancreas – Anatomia ecografica

Pancreas – Patologia

Ecografia nell'apparato digerente

Traumi addominali

Surrene

Vasi addominali

Utero

Ovaie ed annessi

Ostetricia del I trimestre



Lunedì 19

Prostata  
Peritoneo e retroperitoneo  
Ecografia in pediatria  
Anca neonatale  
Encefalo neonatale  
Rene normale e nefropatie mediche  
Nefropatie chirurgiche  
Testicoli  
Vescica, uretra maschile e pene

Martedì 20

Tiroide e paratiroidi  
Mammella  
Ghiandole salivari  
Linfonodi  
Muscoli  
Tendini e articolazioni  
Ecografia interventistica diagnostica  
Ecografia interventistica terapeutica

Verifica dell'apprendimento mediante quiz a risposte multiple

### **Segreteria scientifica**

S. GAIANI  
Ist. di Clinica Medica e Gastroenterologia  
Policlinico S. Orsola  
Via Massarenti, 9  
40138 Bologna  
Tel. 051/392738  
Fax 051/392538

### **Segreteria organizzativa**

O.S.C. Bologna  
Via S. Stefano, 30  
40125 Bologna  
Tel. 051/224232  
Fax 051/226855

## **VII CONGRESSO NAZIONALE SIUMB Riccione, 18-20 Settembre 1994**

*Presidente:* L. BOLONDI

*Consiglieri:*

F. CANDIANI  
L. DERCHI  
C. FILICE  
F. FORNARI  
A. GIORGIO  
A. MAZZIOTTI  
P. PAVLICA  
G. RIZZATTO  
G. VALLONE

*Segretario:* P. BUSILACCHI

*Segretario alla Presidenza:* L. SOLMI

Inaugurazione

Lecture:

Ultrasuoni nello spazio  
L. POURCELOT (Francia)

Vaglio US in ostetricia  
S.H. EIK-NES (Norvegia)

US e RMN nelle malattie renali  
J.F. MOREAU (Francia)

Nuovi sviluppi in ecografia senologica  
G. RIZZATTO (Italia)

Lesioni benigne del fegato  
G. GOZZETTI (Italia)

Tavola rotonda

ECOENDOSCOPIA

Processo

ASPETTI MEDICO-LEGALI IN ULTRASONOLOGIA

Sessioni di comunicazioni orali

Sessioni video- Sessioni poster

**INFETTIVOLOGIA CIVILE E MILITARE**  
**II CONGRESSO NAZIONALE**  
**Roma, 24-28 Ottobre 1994**

Sede del Congresso: Consiglio Nazionale delle Ricerche – Piazzale Aldo Moro.

*Presidente onorario:*

Gen. Isp.me. R. STORNELLI

Già Direttore Generale Sanità Militare

*Presidenti:*

Ten. Gen. C.S.A. Prof. P. COLLARILE

Direttore Generale Sanità Militare

Prof. F. DE ROSA

Consulente Infettivologo Corpo di Sanità Esercito

**PROGRAMMA**

Lunedì 24 – ore 8,30

Cerimonia di apertura

Interventi sull'infettivologia militare e civile

R. STORNELLI

P. COLLARILE

F. DE ROSA

ore 9,30

**LE EPATITI CRONICHE: FISIOPATOLOGIA E TERAPIA**

Storia naturale delle epatiti dall'acuzie alla cronicità

M. RIZZETTO

Diagnostica delle epatiti croniche

G. PASTORE

Epatiti croniche pediatriche

F. CHIDO

Cirrosi virali

C. DE BAC

Terapia con interferoni

F. PICCININO

Il nuovo quadro epidemiologico delle epatiti virali da HAV ed HBV tra i militari: implicazioni per la Sanità Militare

Ten. Col. C.S.A. P.M. MATRICARDI

Interventi preordinati e discussione

ore 15,30

Febbri emorragiche

V. LAGHI

Infezioni da herpes

F. GHINELLI

Le rickettsiosi

G. CASCIO

Terapia della varicella con aciclovir: studio caso – controllo in soggetti giovani adulti

CC. (MD) V. INGORDO

Martedì 25 – ore 9,00

Attualità nella epidemiologia della infezione da HIV

R. MAESTRINI

Problematiche medico legali nella infezione da HIV: il risarcimento degli infettati

Col.me. M. LANZA

Infezione da HIV e superantigeni

Cap. C.S.A. R. NISINI

Restrizione clonale nella risposta anticorporeale all'infezione da HIV: storia naturale della malattia ed effetti della vaccino-terapia

Cap. C.S.A. R. BISELLI

La stadiazione dell'infezione da HIV

M. BARBANERA

La diagnostica per immagini nell'AIDS

M. CAREMANI

L'AIDS pediatrico

A. ROSSOLINI



AIDS e neoplasie  
P. ALMI

ore 15,30

La patologia respiratoria nel paziente con AIDS  
A. PALADINI

La patologia gastrointestinale nel paziente con AIDS  
M. TOTI

La patologia neurologica nel paziente con AIDS  
F. LEONCINI

La patologia epatica nel paziente con AIDS  
V. MENICAGLI

La terapia delle infezioni opportunistiche  
F. PARADISI

L'assistenza domiciliare nell'AIDS  
A. CARGNEL

Immunità ed infezione tubercolare in relazione alla  
presenza di infezione da HIV  
TV. (MD) A. VIZZACCARO

Sorveglianza delle malattie a trasmissione sessuale e  
dell'infezione da HIV nel personale della Marina Militare  
CC. (MD) C. SABATTINI

Mercoledì 26 – ore 9,00

Infezioni emergenti e riemergenti  
A. CIRELLI

Sepsi da microrganismi rari  
P. MARONE

Diarrea del viaggiatore  
G. PANICHI

Emigrazioni e malattie infettive  
G. CAROSI

Difficoltà nella diagnosi precoce delle malattie parassitarie  
I. ILARDI

Esperienze di trattamenti di casi di malaria acuta duran-  
te l'operazione Somalia  
TV. (MD) M. GIGANTESCO

ore 15,30

Le infezioni virali del sistema nervoso  
G. STAGNI

Emicosi cutanee e le onimomicosi  
A. TOSTI

Infezioni ospedaliere  
A. ORANI

Terapia medica della idatidosi umana  
F. DE ROSA

Comunicazioni

Giovedì 27 – ore 9,00

Le infezioni nei portatori di protesi  
F. BALDELLI

La citometria a flusso: una moderna metodologia per lo  
studio delle malattie infettive  
Col. C.S.A. A. FATTOROSI

Le vaccinazioni anti-infettive oggi con particolare ri-  
guardo alle problematiche delle comunità militari  
Magg. Gen. C.S.A. R. D'AMELIO

La vaccinazione antitetanica tra i militari: immunità,  
iperimmunità ed effetto carrier per vaccini innovativi  
Ten. Col. C.S.A. P.M. MATRICARDI

Venerdì 28 – ore 9,00

Comunicazioni su temi liberi

Sono previste anche tavole rotonde di diagnostica e di  
terapia

### **Segreteria organizzativa**

PROGRESS Promozione Congressi

Via Carlo Conti Rossini, 58

00147 ROMA

Tel. 06-51600647/8

Fax 06-51600131 – Telex 620499

**XXIII CONGRESSO NAZIONALE  
DELLA SOCIETÀ ITALIANA  
DI CHIRURGIA D'URGENZA  
Napoli, 13-15 Novembre 1994**

Il Congresso, organizzato dall'Istituto di Chirurgia dell'Apparato Locomotore e Chirurgia d'Urgenza e dalla Cattedra di Chirurgia d'Urgenza dell'Università di Napoli si terrà nella storica sede di Castel dell'Ovo.

**PROGRAMMA**

L'Organizzazione territoriale delle emergenze  
Traumatismi e politraumatismi  
Le implicazioni medico-legali in chirurgia d'urgenza  
Le urgenze toraciche  
Le urgenze addominali  
Le urgenze vascolari  
L'uso delle protesi in urgenza  
Il ruolo delle suturatrici meccaniche in chirurgia d'urgenza

Problemi immunologici in chirurgia d'urgenza  
La chirurgia miniinvasiva in chirurgia d'urgenza

**Segreteria Organizzativa**

G.P. s.r.l. Pubbliche Relazioni  
Via S. Pasquale a Chiaia, 55 - 80121 Napoli  
Tel. 081/401201 - 403837 - 411450 - 412835  
Fax 081/404036

**Segreteria Scientifica**

Dott. B. DI FILIPPO

**Comitato di Segreteria**

Dott. G. ACAMPA, Dott. P. ANGELINI, Dott. U. PARISI  
Istituto di Chirurgia d'Urgenza  
Università degli Studi di Napoli Federico II  
Via S. Pansini, 5 - 80131 Napoli  
Tel. 081/7462872 - 7463068 - 7462897  
Fax 081/5461744

**CONGRESSI  
già svolti**

**A F E R U P**

5<sup>a</sup> GIORNATA DELL'ASSOCIAZIONE FRANCESE  
PER LO STUDIO E LA RICERCA  
SULLE URGENZE PSICHIATRICHE

**POSTO DELLO PSICHIATRA  
NELLE SITUAZIONI DI CATASTROFE  
Crétel (Francia), 22 Gennaio 1994**

Sabato 22

**SESSIONE INAUGURALE**

*Presidente:* Prof. Francis PEIGNE (Parigi)

La dimensione psico-sociale delle catastrofi  
Generale medico Louis CROCQ (Parigi)

Approccio psicologico generico delle catastrofi da parte  
dei medici rianimatori

Prof. Geneviève BARRIER (Parigi)

Tavola rotonda

**ATTUALITÀ DELLE CATASTROFI**

*Presidente:* Prof. Jacques VEDRINNE (Lione)

*Moderatore:* Prof. André BOURGUIGNON (Créteil)

*Partecipanti:*

Dr. Henri JULIEN (Pompieri di Parigi)

Prof. Bernard NEMITZ (Presidente della Società Internazionale di Medicina delle catastrofi)

Catastrofi naturali. A proposito dell'esperienza di Vaison la Romaine

Dr. Yves TYRODE (Montfavet)

Esperienza italiana in occasione di gravi terremoti

Prof. Pier Maria FURLAN (Torino)

Dr. Antonio LAPENTA (Torino)



Le situazioni di guerra  
Prof. Bernard LA FONTE (Parigi)  
Dr. Michel PLOUZNIOFF (Parigi)

Presa di ostaggi e iniziative  
Prof. Guy BRIOLE (Parigi)  
Dr. Dominique VALLET (Parigi)

Tavola rotonda

DISTURBI ACUTI E DISTURBI A LUNGO TERMINE

*Presidente:* Prof. André FELINE (Bicêtre)

*Moderatore:* Prof. Charles PULL (Luxembourg)

*Partecipanti:*  
Prof. René JANCOWICZ (Parigi), Dr. Patrick BARRIOT  
(Metz-Armées)  
Dr. Liliane DALIGANT (Lione)

Reazioni acute: testimonianza sul terremoto in America  
nel 1988

Dr. Louise FAUVE-HOVHANNESIAN (Parigi)

Psichiatria del "debriefing" – Studio di Furiani

Dr. Gérard JAVAUDIN (Bastia)

Gen. me. Louis CROCQ (Parigi)

Sequela tardiva – Un gruppo di vittime d'attentati  
seguite a lungo termine

Dr. Michel DECLERCQ (Bruxelles)

Panico, esodo e rumori

Prof. Carle DOUTHEAU (Bégin St. Mandé)

Tavola rotonda

RUOLO DELLA PSICHIATRIA NELLA PREVENZIONE E ORGANIZZAZIONE SANITARIA

*Presidente:* Dr. René NOTO (Pompieri di Parigi)

*Moderatore:* Prof. Jean Marc ALBY (Parigi)

*Partecipanti:* Dr. Yves LAMBERT (Créteil), Dr. Patrice LOUVILLE (Parigi)

Ruolo dello psichiatra nell'organizzazione dei soccorsi –  
L'esperienza israeliana  
Prof. Sam TYANO (Tel Aviv)

Le sequela d'un trauma su scala di popolazione – L'esempio dei Kurdi  
Dr. Lionel BAILLY (Parigi)

Ruolo dei media nella gestione dell'allerta  
M. Jacques MERLINO (Antenne 2)

Chiusura della giornata:

Prof. Teresa LEMPERIERE – Presidente dell'AFERUP

Informazioni:

Docteur Didier CREMNITER

Service de Psychiatrie

Hôpital Henri Mondor

51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny

94010 CRETEIL Cedex

## NOTIZIE TECNICO SCIENTIFICHE

### **CORSO DI AGGIORNAMENTO SULLA DIAGNOSI, TERAPIA E PROFILASSI DELLA MALARIA Roma, 7-11 Marzo 1994**

Il Corso, organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito, si è svolto presso il Centro Studi dell'Esercito con la collaborazione del personale del Laboratorio di Parassitologia dell'Istituto Superiore di Sanità.

#### *Direttori del Corso:*

G. MAJORI, F. CONDÒ

#### *Docenti:*

F. CONDÒ

Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito – Roma

V. LAGHI

III Cattedra Malattie Infettive e Tropicali, Università "La Sapienza" – Roma

G. MAJORI

Laboratorio di Parassitologia, Istituto Superiore di Sanità – Roma

M. MAROLI

Laboratorio di Parassitologia, Istituto Superiore di Sanità – Roma

M. PERAGALLO

Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito – Roma

R. ROMI

Laboratorio di Parassitologia, Istituto Superiore di Sanità – Roma

G. SABATINELLI

Laboratorio di Parassitologia, Istituto Superiore di Sanità – Roma

A. SEBASTIANI

Clinica Malattie Tropicali, Università "La Sapienza" – Roma

Esercitazioni svolte con la collaborazione di:

O. CASAGLIA – F. D'ANCONA  
Laboratorio di Parassitologia  
Istituto Superiore di Sanità

### **PROGRAMMA**

F. CONDÒ

Introduzione al Corso

M. GRAMICCIA, R. ROMI

Ciclo biologico dei plasmodi della malaria umana

\* G. MAJORI, G. SABATINELLI

Epidemiologia della malaria nel mondo

\* G. SABATINELLI, F. D'ANCONA, G. MAJORI, S. SQUARCIONE

La malaria di importazione in Italia

\* M.S. PERAGALLO

Lineamenti epidemiologici della malaria nelle Forze Armate Italiane (anno 1993)

R. ROMI, G. SABATINELLI

Tecniche di allestimento e di colorazione dei preparati per la diagnosi microscopica

Martedì 8

A. SEBASTIANI

Patogenesi della malaria grave

\* S. SANGUIGNI

Terapia della malaria e farmacoresistenza

R. ROMI, O. CASAGLIA

Diagnosi differenziale dei plasmodi

Mercoledì 9

\* V. LAGHI, F. TOCCACELI, F. IACOMI, S. ROSATI

Chemioprofilassi della malaria

\* G. SABATINELLI, R. ROMI, G. MAJORI

Profilassi mediante riduzione del contatto vettore-uomo



Giovedì 10

G. FEDERICO  
Clinica della malaria

O. CASAGLIA, R. ROMI  
Immunofluorescenza indiretta

M. MAROLI, R. ROMI

Artropodi di interesse sanitario e metodi di controllo

*Gli argomenti con l'asterisco sono riportati per intero:*

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - ROMA  
LABORATORIO DI PARASSITOLOGIA

## EPIDEMIOLOGIA DELLA MALARIA NEL MONDO

G. Majori

G. Sabatinelli

### DIFFUSIONE DELLE MALATTIE TROPICALI

Nel mondo circa mezzo miliardo di individui (uno su dieci) sono affetti da malattie tropicali. Secondo i dati dell'O.M.S. il numero di soggetti colpiti da queste malattie è:

- malaria - 270 milioni;
- schistosomiasi - 200 milioni;
- filariasi linfatica - 90 milioni;
- tripanosomiasi africana - 25.000 nuovi casi l'anno.

Non sono rari i casi di pazienti affetti da più di una di queste malattie. Oltre il 90% dei portatori di plasmodi vive nel sub-Sahara africano e circa metà della popolazione mondiale (2,1 miliardi di individui) sono a rischio malarico, poiché vivono in aree dove questa malattia è comune. 1,6 miliardi sono a rischio di lebbra; oltre 900 milioni a rischio di filariasi linfatica; 600 milioni a rischio di schistosomiasi; 350 milioni di leishmaniosi; 90 milioni a rischio di oncocercosi; 50 milioni a rischio di tripanosomiasi africana. Oltre al tremendo tributo in termini di vite umane e di infermità che queste malattie comportano, sono da considerare le loro insidiose conseguenze a carico della società: esse impediscono infatti lo sviluppo nazionale ed individuale, rendendo inospitali delle terre fertili, ostacolano la crescita intellettuale e fisica e costano enormi somme di denaro in programmi di cura e di controllo. La maggior parte di quel mezzo miliardo circa di individui affetti da malattie tropicali vive in paesi con reddito inferiore a 400 dollari USA/pro capite all'anno, dove i governi sono talmente poveri da poter spendere in sanità soltanto una media di 4 dollari USA/anno per persona.

In Asia sono stati calcolati 100 milioni di casi all'anno di malattie tropicali. Le malattie più gravi sono la

malaria, la schistosomiasi e la filariasi.

In Sud America e nell'America Centrale, oltre 35 milioni di persone sono infette. Qui, le più gravi malattie sono il morbo di Chagas, la schistosomiasi e la malaria.

Persino l'Europa non è indenne dalle malattie tropicali. La leishmaniosi è ancora endemica in tutti i paesi intorno al Mediterraneo, compreso il sud della Francia, la Grecia, Israele, l'Italia, il Portogallo, l'Unione Sovietica e la Spagna. In Turchia si è verificata un'epidemia di malaria durante gli anni '70, in concomitanza con un importante progetto di irrigazione, e ci sono ancora casi di leishmaniosi e di malaria.

Spesso le malattie tropicali, specialmente la malaria, vengono contratte all'estero e importate nel paese di origine da coloro che viaggiano per motivi di lavoro o di turismo. La malaria da aeroporto, dovuta al trasporto di zanzare infette, è diventata un nuovo problema sanitario in Europa. Il controllo delle malattie tropicali richiede ancora una intensa attività di ricerca di base e di ricerca operativa per poter acquisire le necessarie conoscenze nelle diverse discipline; un notevole impegno finanziario è poi la condizione indispensabile per raggiungere gli obiettivi desiderati in termini di ricerca e di controllo. Le malattie tropicali non sono sempre soltanto il risultato della povertà. Paradossalmente, il processo di sviluppo talvolta provoca recrudescenze ed epidemie di malattie, come è avvenuto in Brasile per la malaria. Non mancano, comunque, importanti e soddisfacenti risultati di lotta contro le malattie tropicali, quali la lebbra, l'oncocercosi, la malattia di Chagas, la tripanosomiasi africana, le parassitosi intestinali. Anche per la malaria si annoverano risultati lusinghieri in qualche zona: per esempio in Thailandia la mortalità specifica è stata ridotta del 75%

*Tappe storiche della malariologia*

1666-1698	Sydenham e Morton in Inghilterra evidenziano l'efficacia specifica della corteccia di china nella cura di alcune forme febbrili
1712	Torti in Italia descrive l'azione specifica della corteccia di china sulle febbri intermittenti
1717	Lancisi avanza il sospetto che la malaria sia causata da microrganismi
1735	Condamine, capo di una spedizione francese in Perù, identifica l'albero di china come "Quinaquina"
1742	Linneo dà il nome di Chincona alla pianta
1820	Pelletier e Caventou in Francia isolano gli alcaloidi chinina e cinchonina dalla corteccia di china
1880	Laveran in Algeria osserva nel sangue di pazienti febbricitanti quelle forme che più tardi saranno riconosciute come forme sessuate del plasmodio
1885	Marchiafava e Celli sviluppano ulteriormente la scoperta e dimostrano che il parassita da loro chiamato Plasmodium, accrescendosi nel globulo rosso, trasforma l'emoglobina in pigmento nero e si divide poi in piccoli corpicciuoli che invadono altri globuli rossi
1886	Golgi descrive <i>P. vivax</i> e <i>P. malariae</i>
1889	Marchiafava e Celli descrivono <i>P. falciparum</i>
1898	Ross descrive il ciclo di infezione malarica negli uccelli trasmessa da zanzare del genere <i>Culex</i> in India
1898	Grassi identifica le zanzare del genere <i>Anopheles</i> come vettori della malaria umana
1898	Grassi, Bastianelli e Bignami danno la prima descrizione dello sviluppo dei parassiti malarici nell'uomo
1901	Grassi intravede l'esistenza di un terzo ciclo, quello esoeitritario
1922	Stephens descrive <i>P. ovale</i>
1924	Inizio dello sviluppo di antimalarici sintetici per fare fronte alla scarsità di corteccia di china
1934	Raffaele descrive l'esistenza del ciclo esoeitrocitico (che si svolge nel reticolo endoteliale) nella malaria degli uccelli
1934	Sviluppo della cloroquina in Germania
1944	Sviluppo del Proguanil in Inghilterra
1946	Definizione da parte di Missiroli ed inizio del piano quinquennale di lotta antimalarica con DDT in Italia
1948	Shortt e Garnham dimostrano che nella malaria umana gli sporozoiti raggiungono il parenchima epatico per il primo ciclo di sviluppo
1952	Sviluppo della pirimetamina negli USA
1955	Adozione da parte dell'O.M.S. del principio della eradicazione della malaria
1957-1969	Programma mondiale di eradicazione della malaria
1969	Revisione della strategia globale di eradicazione della malaria
1973-1978	Aumento dei casi di malaria nel mondo
1978	Orientamento della strategia di lotta antimalarica nell'ambito del Primary Health Care



negli ultimi 10 anni. Tali risultati sono stati ottenuti con la disponibilità di nuovi farmaci, di nuovi protocolli terapeutici, di metodiche diagnostiche nuove, e soprattutto di personale sanitario opportunamente preparato. Il rafforzamento del sistema di diagnosi e trattamento nell'ambito dell'assistenza sanitaria di base costituisce quindi uno degli aspetti più importanti nel quadro dei programmi di controllo.

## LA MALARIA

La malaria è una parassitosi molto antica da un punto di vista evolutivo, lo testimonia l'esistenza di più di cento specie di plasmodi malarici che si sviluppano in un elevato numero di ospiti vertebrati, quali rettili, uccelli, scimmie e uomo. I parassiti malarici sono evoluti dai protozoi Coccidi (parassiti del tratto intestinale) sviluppando un adattamento ai tessuti degli organi interni e alle cellule del sangue. La successiva tappa evolutiva è stata la trasmissione di questi parassiti da un ospite all'altro per mezzo di insetti ematofagi, quali le zanzare. Gli Assiri e i Cinesi avevano già segnalato nei loro testi le conseguenze patologiche dovute alla presenza nel sangue umano di parassiti malarici ed Ippocrate nel 5° sec. a.c. associò l'insorgenza delle febbri con le stagioni e i luoghi malarici. La malattia probabilmente ha avuto origine in Africa e si è distribuita da lì ad altre regioni

calde, seguendo gli spostamenti dell'uomo verso l'area Mediterranea, alla Mesopotamia, la Penisola Indiana e il Sud-Est Asiatico. Quando e come la malaria abbia raggiunto il Nuovo Mondo è oggetto di ipotesi, in quanto non si hanno testimonianze storiche. È probabile che *P. vivax* e *P. malariae* siano stati portati dal Sud-Est Asiatico dai primi viaggiatori attraverso l'Oceano Pacifico nel primo millennio, mentre *P. falciparum* sarebbe arrivato in epoca post-Colombiana con gli schiavi dell'Africa deportati verso il 1500.

La malaria dell'uomo non va considerata come una zoonosi, anche se, ad esempio in Liberia, furono trovati scimpanzé infetti da *Plasmodium malariae* indistinguibili da quelli che parassitano l'uomo e *P. brasilianum*, responsabile di una forma di quartana in scimmie sudamericane, è stato trasmesso all'uomo mediante anofeli.

I contatti che ha l'uomo, con i focolai naturali di infezione sono oggi praticamente inesistenti e quindi è l'uomo infetto l'unica fonte di infezione per gli anofeli.

La malaria è sempre stata, e lo è ancora, argomento di ricerca e di studio e qui di seguito sono riportate le tappe storiche fondamentali raggruppate in più di 3 secoli.

## I CRITERI DI CLASSIFICAZIONE DELL'ENDEMICITÀ MALARICA

Come tutte le malattie infettive, il termine di *endemia malarica* si riferisce ad una situazione di morbosità stabile nel tempo, mentre si indica con *epidemia malarica* un insolito aumento di nuovi casi o il diffondersi di questi in un'area nella quale la malaria era prima assente.

Le cause dell'epidemia possono essere le seguenti:

- aumento della densità dei vettori;
- aumento dell'umidità relativa o delle condizioni che aumentano la durata di vita del vettore;
- introduzione di una nuova specie di vettore;
- diminuzione o scomparsa del bestiame da una zona e successiva deviazione sull'uomo del vettore zoofilo;
- introduzione di persone affette da malaria;
- immigrazione massiva di soggetti non immuni in una zona malarica.

Esistono vari gradi di *endemia malarica* che possono essere classificati (vedi tabella pagina successiva).

Si suole inoltre classificare la malaria anche con il termine di:

- *stabile*: quando la trasmissione è alta e non vi sono fluttuazioni nel corso degli anni, sebbene vi possano

*Specie di plasmodi patogeni per l'uomo*

Specie	Caratteristiche
<i>Plasmodium falciparum</i>	Specie molto diffusa nella zona tropicale e subtropicale
<i>Plasmodium vivax</i>	Specie prevalente in zone temperate, ma anche in zone tropicali e subtropicali
<i>Plasmodium malariae</i>	Non uniformemente diffuso, con una frequenza molto bassa, nelle stesse zone di <i>P. falciparum</i>
<i>Plasmodium ovale</i>	Presente principalmente in Africa tropicale, ma anche nel Pacifico

Classificazione	Caratteristiche epidemiologiche
Malaria ipoendemica	Bassi livelli di trasmissione; gli effetti della malattia sulla popolazione non sono rilevanti, indice splenico o plasmodico < 10%
Malaria mesoendemica	È tipica di piccole comunità rurali in zona subtropicale; l'intensità della trasmissione è variabile, indice splenico o plasmodico tra 11 e 50%
Malaria iperendemica	Trasmissione stagionale che però raggiunge alti livelli; il grado di immunità non è elevato, indice splenico o plasmodico tra 51 e 75%
Malaria oloendemica	Alti livelli di trasmissione durante tutto l'anno; elevato grado di risposta immune specifica nella popolazione, soprattutto adulti, indice splenico o plasmodico > 75%

*Alcune delle caratteristiche della malaria stabile ed instabile*

Caratteristiche	Instabile	Stabile
Tipo di vettore	Vettore scarsamente antropofilo ed a bassa o moderata longevità	Vettore fortemente antropofilo ed a moderata o alta longevità
Condizioni ambientali	Non favorevoli ad un rapido ciclo sporogonico; condizioni climatiche favorevoli ad un breve periodo annuale di trasmissione	Favorevoli ad un rapido ciclo sporogonico; condizioni climatiche favorevoli ad un lungo periodo di trasmissione
Endemicità	Generalmente da ipoendemica a mesoendemica; possono verificarsi situazioni di iperendemia	Comunemente iperendemica o oloendemica; possono aversi situazioni di bassa endemia
Densità anofelica	Alta (vettore non efficiente)	Bassa (vettore molto efficiente)
Fluttuazioni nell'incidenza	Pronunciata	Non rilevanti, comunque legate al cambio delle stagioni
Immunità collettiva	Bassa, con sensibili variazioni nei differenti gruppi di età	Alta, sebbene con variazioni nei differenti gruppi di età
Epidemie	Possibili	Non Possibili

essere fluttuazioni stagionali. Il vettore è in questa situazione molto efficiente e la specie di plasmodio dominante è *P. falciparum*.

• *instabile*: quando la intensità di trasmissione varia da un anno all'altro. *P. vivax* predomina, ma si possono avere improvvise epidemie sostenute da *P. falciparum*.

Nella malaria stabile l'immunità collettiva della popolazione è alta e solida, nell'altro caso è bassa e si possono verificare delle epidemie.

## I PRINCIPI EPIDEMIOLOGICI DELLA ERADICAZIONE DELLA MALARIA

I principi epidemiologici su cui si basa la strategia dell'eradicazione della malaria sono i seguenti:

- la zanzara femmina del genere *Anopheles* di preferenza punge l'uomo (normalmente ogni 2-3 giorni), che è l'unico ospite del parassita malarico;
- dopo la puntura la zanzara va a posarsi su una



superficie all'interno o all'esterno della casa per digerire il sangue e maturare le uova.

La durata del ciclo di sviluppo del parassita nella zanzara dipende dalla temperatura. Per esempio *P. falciparum* a 26 °C completa lo sviluppo in 12 gg. Durante questo periodo la zanzara effettuerà 4-6 pasti di sangue sull'uomo e per 4-6 volte andrà a digerire il sangue poggandosi sulle pareti interne della casa. Se le pareti interne della casa sono trattate con un insetticida ad azione residua che dura alcuni mesi, la popolazione di anofeli verrà a mano a mano colpita diminuendo la sua longevità fino a rendere impossibile il mantenimento della trasmissione del parassita.

In Italia le campagne di eradicazione della malaria ebbero un risultato straordinario e immediato. Sulla scia di questi risultati ottenuti in Italia, Grecia e altri paesi europei, l'O.M.S. lanciò, nell'VIII Assemblea Mondiale della Sanità, la campagna di eradicazione della malaria nel mondo (1957-1969).

La campagna di eradicazione permise di eliminare la malaria dalle zone subtropicali e da vastissime aree della fascia tropicale. Le esperienze negative acquisite in grossi progetti-pilota in Africa e in altri Paesi ad endemia stabile portarono al cambiamento di strategie di lotta da effettuare nelle zone di malaria stabile, cambiando da *eradicazione* a *controllo*.

#### *Differenze tra eradicazione e controllo della malaria*

	Eradicazione	Controllo
Obiettivo	Interruzione della trasmissione ed eliminazione del parassita	Riduzione dell'incidenza ad un livello tale da non costituire più problema sanitario importante
Durata	Limitata	Indefinita
Area di intervento	Tutta l'area interessata	Soltanto dove la trasmissione è intensa
Copertura totale	Indispensabile	Non necessaria
Standard operativo	Perfetto	Buono
Costo	Investimento di capitale	Spese ricorrenti

Le difficoltà che si incontrano nella eradicazione della malaria sono intrinseche alle interrelazioni tra i fattori, che determinano l'andamento epidemiologico della malaria.

Queste sono:

Parassita	Vettore	Uomo	Ambiente	Altri fattori biologici
Specie	Tempo e umidità	Organizzazione sociale	Temperatura	Predatori
Ceppo	Contatto con l'uomo	Tipo di abitazione	Umidità	Parassiti
Condizioni temperatura	Suscettibilità all'infezione	Occupazione	Piovosità	Patogeni
	Attività trofica e riposo	Sistema di agricoltura	Vento	Fattori genetici
	Capacità di volo Distribuzione stagionale Diapausa Longevità Reazione agli insetticidi	Movimenti di popolazione Immunità Misure di intervento	Altitudine Topografia Falda idrica Suolo Uso dei pesticidi	

Nel mondo le zone malariche sono comprese tra:

- il 60<sup>mo</sup> parallelo dell'emisfero boreale
- il 32<sup>mo</sup> parallelo dell'emisfero australe (con una maggiore incidenza tra il 45<sup>mo</sup> nord e il 30<sup>mo</sup> sud).

La ripartizione geografica dei plasmodi malarici è così schematizzabile:

Area geografica	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. vivax</i>
Africa del Nord	frequente	frequente	—	predominante
Africa Occidentale	predominante	poco frequente	frequente	molto raro
Africa Centrale	predominante	frequente	raro	molto raro
Africa Orientale	predominante	frequente	raro	raro
Madagascar, Oceano Indiano	predominante	frequente	raro	poco frequente
America Centrale	frequente	raro	—	frequente
America del Sud	frequente	raro	—	predominante
Asia del Sud-Ovest	frequente	poco frequente	—	predominante
dall'India al Sud-Est Asiatico	predominante	poco frequente	—	frequente
Indonesia	predominante	poco frequente	raro	frequente
Isole del Pacifico	frequente	poco frequente	raro	frequente

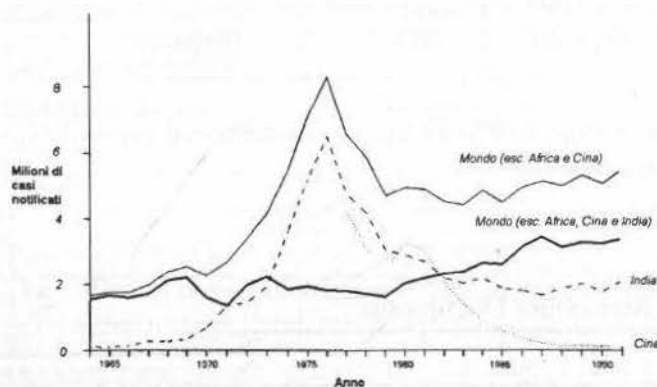
Le diverse specie di vettori presentano una differente *capacità vettrice*, cioè l'efficienza a trasmettere il parassita. I principali vettori di malaria con i rispettivi areali di distribuzione sono:

Specie vettore	Distribuzione geografica
<i>Anopheles albimanus</i>	America centrale, Haiti, Repubblica Dominicana
<i>Anopheles gambiae</i> complex	Zone afrotropicali
<i>Anopheles darlingi</i>	America centrale, America meridionale
<i>Anopheles maculipennis</i> complex	Iraq, Siria, Turchia
<i>Anopheles stephensi</i>	Bangladesh, India, Iran, Pakistan, Iraq
<i>Anopheles culicifacies</i> complex	Afganistan, Bangladesh, Cina, Etiopia, India, Iran, Laos, Nepal, Pakistan, Sri Lanka, Thailandia, Vietnam, Yemen
<i>Anopheles maculatus</i> complex	Sud-Est Asiatico, Indonesia
<i>Anopheles minimus</i> complex	Sud-Est Asiatico, Filippine, Cambogia, Malesia
<i>Anopheles leucosphyrus</i> complex	Asia Sud-Est, zone di foresta
<i>Anopheles punctulatus</i> complex	Nuova Guinea, Isole Salomone, Vanuatu
N.B.: il termine "complex" indica che si tratta di un complesso di specie vicine filogeneticamente, indistinguibili su base morfologica	



I dati forniti recentemente dall'O.M.S. e che si riferiscono alla situazione della malaria nel mondo nel 1991 sono i seguenti:

Totale popolazione esposta	2240 milioni
Incidenza per anno	300-500 milioni
Prevalenza infezione per anno	280 milioni
Mortalità per anno	1,5-3 milioni
Aree malariche	41% pop. mondiale
reinvasa	32% pop. mondiale
senza cambiamenti	9% pop. mondiale
Aree libere da malaria	58% pop. mondiale
in cui non è mai esistita	27% pop. mondiale
eliminata dopo interventi	31% pop. mondiale



Per prevenire il ristabilirsi della trasmissione della malaria in zone recettive è necessario mettere in atto le seguenti misure su ciascun fattore della trasmissione:

Vettore	Parassita	Uomo
Monitoraggio distribuzione vettori potenziali endemici	Monitoraggio situazione malaria nel mondo	Adeguamento strutture sanitarie e servizi immigrazione
Monitoraggio densità	Notifica dei casi	Formazione personale sanitario
Valutazione capacità vettrice	Monitoraggio farmaco sensibilità	Informazione per viaggiatori
Sensibilità agli insetticidi		
Disinfestazione navi e aeromobili		

Per valutare il grado di endemicità della malaria è necessario effettuare differenti tipi di indagini:

- indagini relative al vettore (rilevazione parametri entomologici)

- indagini relative alla popolazione malarica (rilevazioni parametri parassitologici)

- raccolta di dati epidemiologici e sull'ambiente.

Gli indici malarimetrici sono:

- **Incidenza** = numero di casi di malaria che hanno inizio in un determinato periodo di tempo per unità di popolazione. Può venire effettuata una stima attraverso la ricerca passiva dei casi (esame del sangue di pazienti che si recano in un posto di sanità con sintomi o storia di malaria) e la ricerca attiva (c.s. nel corso di inchieste programmate).

- **Prevalenza** = numero di casi esistenti tra la popolazione di un determinato momento o periodo di tempo.

- **Morbosità** = proporzione di persone che hanno manifestato una sintomatologia malarica in un dato arco di tempo.

- **Mortalità** = numero di morti per malaria / 100.000 persone/anno.

- **Letalità** = numero di morti/numero di casi di malaria.

Nelle inchieste epidemiologiche vengono anche utilizzati i seguenti indicatori parassitologici:

- **ABER** = (Annual blood examination rate) numero totale di vetrini raccolti ed esaminati nella ricerca attiva e passiva, espresso in percentuale della popolazione.

- **API** = (Annual parasite incidence) numero di casi di malaria confermati parassitologicamente/1000 persone/anno.

- **SPR** = (Slide positivity rate) numero di vetrini positivi, espresso in percentuale, sul totale dei vetrini esaminati.

- **Indice splenico** = percentuale di soggetti che presenta la milza ingrossata.

• *Indice plasmodico* = percentuale di soggetti che presenta parassiti nel sangue.

Questi ultimi indici vengono utilizzati per la determinazione del livello di endemia malarica esaminando bambini tra 2 e 9 anni.

Gli indici entomologici sono:

*Durata del ciclo gonotrofico*: caratteristico della specie, è condizionato dalla temperatura.

*Parità e longevità* = percentuale di zanzare che hanno già deposto uova almeno una volta.

*Indice sporozoitico* = percentuale di zanzare positive per sporozoi.

*Tasso di inoculazione entomologica* (T.I.E.) = numero di punture infettanti per persona in un determinato periodo = (numero di punture uomo / vettore / giorno) X (indice sporozoitico).

La rilevazione dei *parametri entomologici* viene effettuata con:

- raccolta di stadi larvali
- raccolta di adulti
- catture notturne su uomo e/o esca animale
- diagnosi di specie
- studio del comportamento
- analisi dei pasti di sangue
- dissezione delle zanzare (parità, oocisti, sporozoi)
- determinazione dei livelli di sensibilità agli insetticidi.

## EPIDEMIOLOGIA DELLA MALARIA IN ITALIA PRIMA DELL'ERADICAZIONE

Durante il periodo 1906-1915, la situazione epidemiologica della malaria in Italia fu relativamente stazionaria con tassi di morbosità tra il 34 e il 18 per mille. Nel periodo corrispondente alla prima guerra mondiale (1915 e il 1920) fu registrato un picco con tassi compresi tra il 41 e il 30 per mille.

Tra il 1921 e il 1940 la morbosità discese lentamente ma costantemente, con un'accelerazione del trend durante il periodo 1936-1940, quando il tasso scese al 12 per mille. Era il momento della realizzazione delle grandi opere di bonifica integrale e dei programmi di sviluppo agricolo, che ridussero i focolai larvali dei vettori.

Il periodo 1941-1950 fu caratterizzato da un aumento drammatico della morbosità malarica, che nel 1945

raggiunse il valore massimo del 45 per mille, il più elevato del secolo. La situazione rimase grave nel periodo 1946-47 con tassi di morbosità al di sotto del 40 per mille ed un numero stimato di casi di circa 400.000 all'anno. Furono le conseguenze della Seconda Guerra Mondiale, dello sbarco di truppe eterogenee e della distruzione delle opere di bonifica e della infrastruttura sanitaria del paese.

Il periodo seguente 1948-1950 è caratterizzato dalla caduta "per crisi" della morbosità a cominciare dalla fine del 1947, in corrispondenza delle prime campagne di lotta contro il vettore basate sull'utilizzazione ad azione residua.

Per quanto riguarda la mortalità per malaria, bisogna tenere conto della distribuzione territoriale delle specie parassitarie. La quasi totalità di decessi per malaria erano confinati alle regioni dove era presente *P. falciparum*: Sardegna, Sicilia, Calabria e in generale il centro Italia, con minore frequenza nel Lazio e Toscana, sporadicamente nel Nord.

Tra il 1906-1911 il tasso di mortalità oscillò tra il 70 e il 50 per mille, seguito da un aumento notevole tra il 1915-1917 (periodo della 1° Guerra Mondiale), in cui superò il 150 per mille. A partire dal 1919, la mortalità per malaria ridiscese ai valori precedenti, che erano di circa il 50 per mille. Tra il 1930 e il 1935 fu raggiunto un plateau intorno al 35 per mille, seguito da una rapida discesa tra il 1935 e il 1947.

È da notare che non vi fu corrispondenza tra la curva di mortalità e quella di morbosità nel periodo 1940-1950 grazie all'introduzione sul mercato farmaceutico mondiale di nuovi farmaci antimalarici di sintesi: Atebrina, Mepacrina, Plasmochina, ecc., più efficaci e meglio tollerati del chinino.

Nel 1945 venne effettuato in una zona delle Paludi Pontine la prima applicazione murale di D.D.T. e nel 1945 fu lanciata la campagna di eradicazione su scala provinciale, a cui fece seguito l'anno successivo la campagna nazionale, che si concluse in pochi anni con il pieno successo, determinando la totale interruzione della trasmissione. Dal 1949 al 1959 i casi si ridussero da 411.000 a 16 casi. L'ultimo focolaio endemico (Palma di Montechiaro, Sicilia) fu estinto nel 1956 ed il 17 novembre del 1970 l'Italia è stata iscritta dall'O.M.S. nei registri ufficiali dei paesi liberi da malaria. Da allora la quasi totalità dei casi è importata da paesi extraeuropei.



## LA MALARIA DI IMPORTAZIONE IN ITALIA

G. Sabatinelli F. D'Ancona G. Majori S. Squarcione

In Italia, come in altri paesi europei, dopo il successo delle campagne di eradicazione è stato istituito un sistema di sorveglianza epidemiologica al fine di garantire il mantenimento dei risultati ottenuti ed indirizzare gli interventi sanitari per il controllo dei vettori della malaria. La malaria è dunque una malattia soggetta a denuncia obbligatoria ed i casi notificati alla Direzione Generale di Igiene Pubblica del Ministero della Sanità vengono confermati emoscopicamente dal Laboratorio Nazionale di Riferimento presso l'Istituto Superiore di Sanità.

Dal 1960 al 1975 si è osservato un leggero ma costante incremento dei casi importati, con valori sempre al di sotto dei 50 annui, mentre tra il 1977 ed il 1978 sono stati registrati 200 casi. Successivamente il numero dei casi si è stabilizzato attorno ai 100 casi annui. Dal 1985 si è registrato un brusco aumento e si è passati dai 191 casi nel 1986 ai 515 casi nel 1990. Tra il 1989 ed il 1992 sono stati notificati 2.036 casi di malaria di cui 1.941 confermati emoscopicamente (tab. 1). Contrariamente al quadriennio precedente le variazioni tra gli anni sono minime e l'andamento sembra essersi stabilizzato intorno a 485 casi per anno (tab. 2).

Tabella 1 – Classificazione dei casi registrati nel periodo 1989-1992

	Casi	%
Importazione	1.906	93,6%
Negativi (non confermati)	80	3,9%
Recidive da <i>P. vivax/ovale</i>	24	1,2%
Recrudescenze	15	0,7%
Trasfusionali	5	0,2%
Criptici	4	0,2%
Aeroportuale	2	0,1%
Totale	2.036	100,0%

Tabella 2 – Numero di casi confermati negli ultimi quattro anni

Anno	Casi
1989	477
1990	513
1991	465
1992	486
Totale	1.941

La letalità media (infezioni da *Plasmodium falciparum*) negli italiani è stata del 2,3% (26 pazienti deceduti, di cui 23 italiani, 12 avevano contratto l'infezione in Kenia e 3 in Senegal).

La malaria viene classificata secondo la sua origine in:

autoctona	a) indigena	trasmessa da zanzare in un'area dove essa è normalmente presente
	b) introdotta	trasmessa da zanzare infettatesi su un caso importato; importazione di zanzare infette
importata		acquisita fuori da un'area specifica, dove non vi è trasmissione
indotta		prodotta artificialmente (trasfusione, siringhe infette, ecc.)
criptica		caso isolato che non risulta classificabile in nessuna delle sopra menzionate categorie

La quasi totalità delle infezioni viene contratta all'estero (99,6%) mentre sono segnalati casi di malaria aeroportuale (2 nel 1989), di malaria trasfusionale (5 casi di cui 1 nel 1990 e 4 nel 1991) e criptici (4 casi). Per questi ultimi si sospetta la trasmissione da parte di zanzare infette improtate in Italia tramite aeromobili o bagagli.

Circa tre quarti dei pazienti erano di sesso maschile: questa percentuale è condizionata dal maggior numero di maschi sia nel campione degli extracomunitari (79,3%) sia in quello dei lavoratori italiani (82,5%) ma anche tra i turisti italiani i maschi sono la maggioranza (63,8).

Più di un terzo dei casi si registra in stranieri (tab. 3); la ripercussione del fenomeno dell'immigrazione di extracomunitari sulle notifiche per malaria è evidente se si considera che in questa categoria si è passati da 28 casi nel 1986 a 198 nel 1992. Invece si è registrata una diminuzione evidente dei casi in cittadini italiani tra il 1989 ed il 1991 (tab. 4).

*Tabella 3 – Suddivisione dei casi registrati tra il 1989 ed il 1992 per nazionalità e residenza*

	Casi	%
Italiani residenti in Italia	1.198	61,7%
Italiani non residenti in Italia	89	4,6%
Stranieri residenti in Italia	347	17,9%
Stranieri non residenti in Italia	307	15,8%
Totale	1.941	100,0%

*Tabella 4 – Suddivisione dei casi per nazionalità e per anno*

	1989	1990	1991	1992	Totale
Italiani	367	354	278	288	1.287
>	28,5%	17,5%	21,6%	22,4%	>66,3%
	76,9%	69,0%	59,8%	59,3%	
Stranieri	110	159	187	198	654
>	16,8%	24,3%	28,6%	30,3%	>33,7%
	23,1%	31,0%	40,2%	40,7%	
Totale	477	513	465	486	1.941

Il maggior numero di casi si verifica in gennaio-febbraio (tab. 5) e in agosto-settembre, mesi che seguono quelli di maggiore flusso turistico relativo ai periodi tradizionali di ferie. Attualmente nei mesi di gennaio-febbraio il 35% dei casi insorge in turisti che soggiornano in Kenia.

Dei pazienti italiani circa la metà contrae l'infezione durante viaggi effettuati per turismo, un terzo durante soggiorni per motivi lavorativi ed il 18,6% perché residente in zona endemica. Circa un terzo dei pazienti extracomunitari sono residenti stabilmente in Italia e si ammalano tornando nel loro paese d'origine per visita ai familiari.

La fascia di età più consistente (tab. 6) è quella tra 21 e 40 anni che comprende i lavoratori ed i giovani turisti.

*Tabella 5 – Suddivisione dei casi registrati tra il 1989 ed il 1992 per mese di ricovero*

Mese	Casi	%
Gennaio	176	15,6%
Febbraio	148	13,1%
Marzo	87	7,7%
Aprile	64	5,7%
Maggio	75	6,7%
Giugno	76	6,7%
Luglio	73	6,5%
Agosto	102	9,1%
Settembre	110	9,8%
Ottobre	80	7,1%
Novembre	58	5,2%
Dicembre	77	6,8%
Totale	1.126	100,0%

*Tabella 6 – Suddivisione per gruppi di età dei casi di malaria registrati tra il 1989 ed il 1992*

	Casi	%
0-10	80	4,3%
11-20	95	5,1%
21-30	569	30,6%
31-40	493	26,5%
41-50	325	17,5%
>50	297	16,0%
Totale	1.859	100,0%



Le regioni del nord Italia (tab. 7) sono quelle che hanno notificato il maggior numero di casi di malaria, in conseguenza del maggior numero di viaggiatori che si recano all'estero in paesi ove è presente il rischio malarico.

L'Africa è il continente da cui proviene il maggior numero di soggetti che hanno contratto la malaria (tab. 8) e Kenia, Ghana, Nigeria e Costa d'Avorio sono i paesi più visitati.

Tabella 7 – Regioni di notifica dei casi di malaria registrati tra il 1989 ed il 1992

Regione	Casi	%
Abruzzo	12	0,7%
Basilicata	2	0,1%
Calabria	4	0,2%
Campania	29	1,6%
Emilia Romagna	237	12,9%
Friuli Venezia Giulia	49	2,7%
Lazio	300	16,3%
Liguria	25	1,4%
Lombardia	456	24,8%
Marche	16	0,9%
Molise	1	0,1%
Piemonte	148	8,0%
Puglia	21	1,1%
Sardegna	6	0,3%
Sicilia	15	0,8%
Toscana	107	5,8%
Trentino Alto Adige	38	2,1%
Umbria	29	1,6%
Valle d'Aosta	5	0,3%
Veneto	342	18,6%
Totale	1.842	100,0%

Tabella 8 – Suddivisione dei casi registrati tra il 1989 ed il 1992

	Casi	%
Africa	1.655	86,5%
Asia	175	9,1%
Centro-Sud America	62	3,2%
Europa	13	0,7%
Australia-Oceania	9	0,5%
Totale	1.914	100,0%

Il *P. falciparum* è l'agente etiologico responsabile di circa tre quarti delle infezioni, seguito da *P. vivax*, *P. malariae* e da *P. ovale* (tab. 9); le forme miste, sommate fra loro, raggiungono circa il 2%. Vengono segnalate anche alcune recidive da *P. vivax* (23 nel 1989-1992). *P. falciparum* è la specie plasmodiale più frequentemente riscontrata nelle infezioni contratte nel continente africano mentre *P. vivax* lo è per quelle contratte in Asia e Centro-Sud America (tab. 9).

Tra i casi registrati tra il 1989, ed il 1992, il 50,0% dei pazienti ha dichiarato di non avere effettuato alcuna chemioprolifassi, il 3,6% di averla effettuata in maniera irregolare mentre il rimanente 37,4% di averla eseguita correttamente. Di coloro che hanno dichiarato di aver effettuato chemioprolifassi in maniera completa, il 77,7% ha utilizzato la cloroquina, l'8% la meflochina, il 6,6% l'associazione sulfadossina/sulfalene-pirimetamina ed il 4,1% cloroquina+proguanile.

L'insorgenza dei sintomi del primo attacco malarico, escludendo quindi i casi di recidive da *P. vivax*, avviene nel 15,9% dei casi prima del rientro, nel 36,3% nella prima settimana dal rientro, nel 23,9% tra la prima e la seconda, nel 10,9% tra la terza e la quinta, nel 13,0% successivamente.

Escludendo i casi in cui le manifestazioni cliniche erano apparse prima del rientro, la media dei giorni tra il rientro ed inizio della sintomatologia è, secondo le diverse specie plasmodiali, la seguente:

10,2 giorni per *P. falciparum*,

38,5 giorni per *P. malariae*,

81 giorni per il *P. vivax*

133 giorni per *P. ovale*.

I pazienti che hanno fatto ricorso a cure ospedaliere sono la grande maggioranza (90,3%) mentre il resto sono stati curati ambulatorialmente. Il 66,5% dei pazienti ricoverati viene dimesso entro la prima settimana, il 25,4% entro la seconda e l'8,1% successivamente. La degenza media per un caso di malaria nel quadriennio esaminato è stata di 7 giorni.

La diagnosi emoscopica viene effettuata mediamente dopo 9,4 giorni dalla comparsa della sintomatologia febbrile. Nel 78,8% dei casi la diagnosi emoscopica effettuata dal presidio sanitario è confermata anche dal nostro Laboratorio Nazionale di Riferimento (tab. 10).

La cloroquina è ancora il farmaco più utilizzato in terapia (24,2%), seguito da chinino (16,3%), meflochina (15,9%), chinino associato a un sulfadossina/sulfalene-pirimetamina (14,5%). L'associazione di chinino con una tetraciclina, particolarmente efficace nei casi di

Tabella 9 – Frequenza delle specie plasmodiali per continente nei casi registrati tra il 1989 ed il 1992

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>	Totale
Africa	1.362 > 84,1%	180 11,1%	51 3,1%	27 1,7%	1.620
Asia	33 > 19,2%	132 76,7%	7 4,1%	0 0,0%	172
Australia-Oceania	1 > 11,1%	7 77,8%	0 0,0%	1 11,1%	9
Centro-Sud America	12 > 19,7%	44 72,1%	5 8,2%	0 0,0%	61
Europa	9 > 69,2%	3 23,1%	1 7,7%	0 0,0%	13
Totale	1.417 75,6%	366 19,5%	64 3,4%	28 1,5%	1.875

clorochino-resistenza, è ancora poco usata (10%). Il trattamento radicale con primachina delle infezioni da *P. vivax* o da *P. ovale* viene effettuato solo nel 27% di questi casi.

I dati degli ultimi quattro anni sembrano indicare che nel nostro paese il fenomeno della malaria da importazione si sia, almeno numericamente, stabilizzato intorno ai 485 casi l'anno, valore ormai ben lontano dai circa 150 casi l'anno riscontrati fino al 1986. L'aumento consistente e progressivo del numero di casi osservati tra gli stranieri ha compensato in questi ultimi anni il calo negli italiani.

Il recente fenomeno immigratorio impone una attenta sorveglianza anche in campo malariologico. Infatti gli immigrati extracomunitari possono essere portatori di plasmodi malarici in forma clinicamente silente e potrebbero rappresentare una possibile fonte di contagio trasfusionale per l'uomo e di infezione per le zanzare anofele ancora presenti in alcune zone dell'Italia centro-meridionale. Poiché con le nuove disposizioni di legge gli immigrati extracomunitari utilizzano sempre in maggior numero i servizi sanitari offerti dal nostro paese, il medico di base deve tenere presente la malaria nella diagnosi differenziale di tutte quelle forme di iperpiressia che si manifestino in pazienti di recente immigrazione o che rientrano da un paese in cui la malaria è endemica. Come dimostrato dalla casistica esaminata, i cittadini extracomunitari che rientrano temporaneamente nei paesi di origine non effettuano alcuna profilassi

antimalarica, inconsapevoli di aver perso gran parte della loro immunità; per loro il rischio di contrarre questa malattia in forma acuta è simile a quello dei soggetti non immuni. Tuttavia nei soggetti semi-immuni il rischio di un esito infausto è molto basso; infatti, dei 26 deceduti nell'ultimo quadriennio, 23 erano cittadini italiani e gli stranieri non erano originari di zone ad endemia malarica.

Dal punto di vista geografico, le zone da cui provengono più casi coincidono con quelle dove più alto è il rischio di contrarre l'infezione malarica, sia per i livelli di endemicità sia per la presenza del fenomeno della clorochinoresistenza. Infatti la cloroquina resta ancora di gran lunga il farmaco più utilizzato in profilassi.

La diminuzione del numero dei casi nei cittadini italiani, alla quale non è corrisposta una sostanziale diminuzione del numero di viaggiatori internazionali (dati ISTAT, 1980-1992), sembra indicare una maggior presa di coscienza del rischio malarico da parte dei viaggiatori internazionali. Tuttavia si richiede uno sforzo informativo costante tenendo presente che tra coloro che hanno contratto la malaria, ben il 42,9% non aveva effettuato alcuna chemiopprofilassi.

Per quanto riguarda i preparati emoscopici risultati negativi alla conferma, è da rilevare la possibilità che il medico che ha effettuato la notifica abbia inviato un vetrino differente da quello su cui è stata effettuata la diagnosi; a conferma di ciò notiamo che spesso giungono presso il nostro Laboratorio preparati non ancora colorati o con data posteriore a quella dell'inizio della terapia.



## LINEAMENTI EPIDEMIOLOGICI DELLA MALARIA NELLE FORZE ARMATE ITALIANE ANNO (1993)

T.Col.me. M.S. Peragallo

### LE MISSIONI IBIS E ALBATROS

Nel corso del 1993, a partire dal mese di gennaio, circa 10.000 militari italiani sono stati impiegati in Somalia nell'ambito dell'operazione IBIS; la zona di operazioni si estende per circa 350 km da Mogadiscio a Belet Uen, lungo il corso del fiume Uebi Scebeli.

L'operazione ALBATROS, attivata in Mozambico a partire dalla fine di marzo del 1993, ha interessato, nel corso dell'anno, circa 3.800 militari italiani; la zona operativa è costituita dal corridoio di Beira, per un'estensione di circa 260 km lungo il tracciato della ferrovia Beira (Mozambico)-Harare (Zimbabwe).

Per entrambe le missioni, la permanenza dei militari in zona operativa era di circa tre mesi.

La trasmissione della malaria nelle aree fluviali della Somalia centro-meridionale, interessate dall'operazione IBIS, si verifica durante tutto l'anno ed è caratterizzata da esacerbazioni stagionali, in particolare nel periodo maggio-agosto e novembre-dicembre. Il 95% delle infezioni è sostenuto da *P. falciparum*. La resistenza alla cloroquina di *P. falciparum* è ampiamente distribuita in diverse regioni della Somalia, mentre i parassiti risultano essere sensibili a sulfadossina-pirimetamina, chinino, doxiciclina e meflochina (1).

In Mozambico, la trasmissione della malaria si verifica durante tutto l'anno ed in tutte le regioni; essa è generalmente più intensa nel nord del Paese, in particolare durante e dopo la stagione delle piogge (gennaio-giugno); solamente il centro di Maputo è indenne dalla malaria. Circa il 97% delle infezioni è causato da *P. falciparum*, mentre la quota rimanente è causata da *P. malariae* od *ovale*. In tutte le province del Mozambico, più del 50% delle infezioni è clorochino-resistente. In prossimità di Maputo, il 10-20% delle infezioni è inoltre resistente alla sulfadossina-pirimetamina (2).

Tra le misure di prevenzione della malaria, ai militari di entrambi i contingenti è stata raccomandata l'assunzione regolare di farmaci schizonticidi. In Somalia, dato il basso grado di chemioresistenza di *P. falciparum*, è stato scelto l'uso combinato di cloroquina (25 mg/kg in unica assunzione settimanale) e di proguanil (2 cp/die)

(C+P). Nel Mozambico invece la chemioprolifassi a base di C+P è stata seguita per soli tre mesi; a partire dal mese di luglio 1993 infatti, dopo aver osservato un elevato numero di casi di malaria in soggetti che pur avevano seguito regolarmente tale schema, la meflochina (250 mg in unica somministrazione settimanale) ha sostituito l'associazione C+P, con l'eccezione del personale dell'Aviazione Leggera.

Al rientro dalla Somalia e dal Mozambico, i militari compilano una scheda anamnestica individuale, nella quale vengono richieste, tra l'altro, informazioni relative all'effettiva utilizzazione delle misure profilattiche raccomandate durante la permanenza in zona endemica.

### L'INCIDENZA DELLA MALARIA NEI CONTINGENTI ITALIANI

Tra i militari globalmente impiegati nell'anno 1993 nell'ambito dell'operazione IBIS, si sono complessivamente manifestati, in zona di operazioni, 17 casi di malaria, circa la metà dei quali (8/17) si è verificata tra gennaio e marzo. Di questi 17 casi, 4 sono insorti in militari che hanno dichiarato di aver regolarmente effettuato la chemioprolifassi, 12 sono invece associati a profilassi irregolare o non attuata, mentre in un caso tale dato non è conosciuto (fig. 1).

Il tasso bruto di incidenza della malaria nei militari

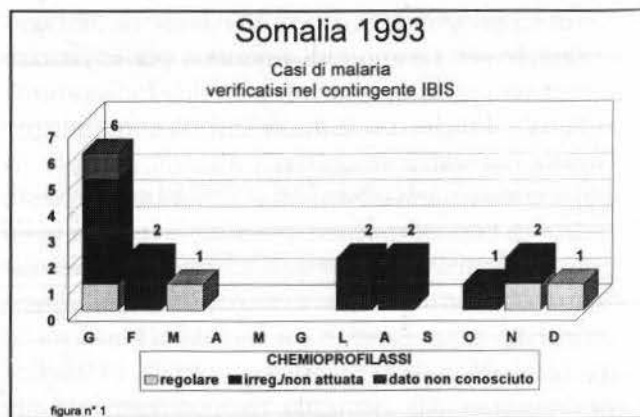


Fig. 1

impiegati in Somalia nel corso del 1993 è pertanto di 0,57 casi/1000 per ogni mese di permanenza in area endemica.

Dall'esame di circa 1.400 schede relative a militari provenienti dalla Somalia, pari a circa il 14% del personale impiegato, risulta che in media il 95% dei militari appartenenti a tale gruppo ha regolarmente seguito il regime chemioprolattico raccomandato (C+P). Ritenendo tale gruppo sufficientemente rappresentativo della popolazione di militari globalmente impegnati in Somalia nel corso dell'anno, è possibile stimare l'incidenza della malaria in 0,14 casi/1000 per ogni mese di permanenza nel gruppo che ha dichiarato di aver regolarmente effettuato la chemioprolassi e di 9 casi/1000 per mese nel gruppo che ha invece dichiarato di non averla effettuata o di averlo fatto con irregolarità ( $p < 0,001$ ).

Tra i militari impiegati in Mozambico nel corso del 1993, si sono verificati in zona di operazioni 102 casi di malaria, la maggior parte dei quali (90/102) si è manifestata tra aprile e maggio, periodo dell'anno che coincide con la stagione delle piogge e dunque di maggiore trasmissione della malaria (fig. 2).

Non è purtroppo stato possibile conoscere, nel periodo di maggiore incidenza della malattia, la percentuale di adesione al regime chemioprolattico da parte del personale del contingente ALBATROS. Dei 102 casi verificatisi nel corso dell'anno, 62 si sono manifestati in militari che hanno dichiarato di aver regolarmente seguito lo schema a base di C+P, mentre 40 sono invece associati a profilassi irregolare o non effettuata. Dal luglio 1993 non si è verificato alcun caso di malaria nei militari che hanno seguito lo schema a base di meflochina, neppure dopo l'inizio della stagione delle piogge. Gli unici 3 casi verificatisi nel secondo semestre dell'anno sono insorti in militari che continuavano ad effettuare, per altro irregolarmente, la

chemioprolassi a base di C+P.

*P. falciparum* è la specie plasmodiale di gran lunga più frequentemente isolata nei casi di malaria verificatisi in Somalia e Mozambico (rispettivamente 16/17 e 102/102).

Tra i militari rientrati in Italia al termine del loro impiego nelle operazioni IBIS e ALBATROS si sono verificati, nel corso del 1993, complessivamente 67 casi di malaria, di cui 58 contratti in Somalia e 9 in Mozambico (fig. 3).

Per quanto riguarda i casi contratti in Somalia, la specie plasmodiale più frequentemente isolata è rappresentata da *P. vivax*: 37/58 (63%); *P. falciparum* è stato isolato in 14/58 (24%), mentre 2/58 costituiscono infezioni miste di *P. vivax* e *P. falciparum* ed altre 2/58 infezioni da *P. malariae*. Dei 9 casi contratti in Mozambico, 6 sono stati determinati da *P. vivax* ed i rimanenti 3 da *P. falciparum* (fig. 4).

Il 95% dei casi da *P. vivax* si è manifestato dopo 5 settimane dal rientro, successivamente quindi alla so-

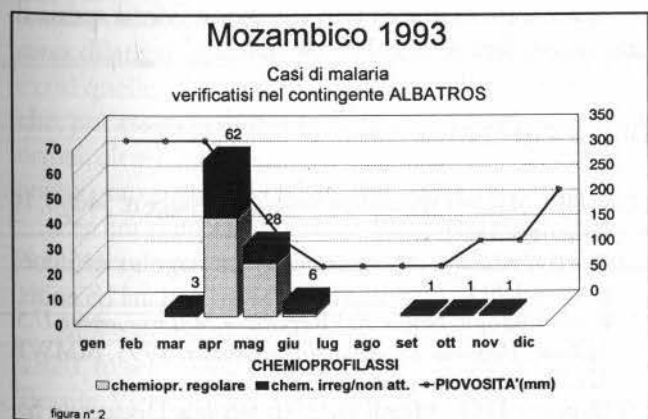


Fig. 2

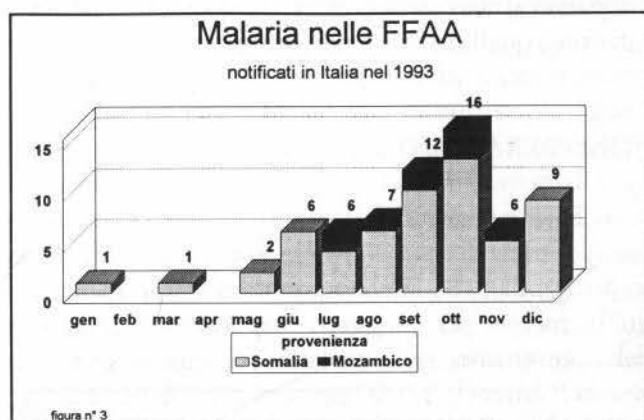


Fig. 3

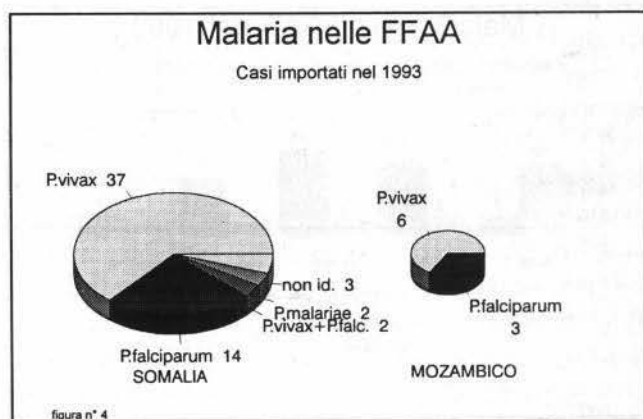


Fig. 4



spensione della chemioprolifassi, protratta per 4 settimane. Il 70% dei casi da *P. falciparum* si è invece manifestato entro le prime 5 settimane dal rientro (fig. 5).

Circa un terzo dei casi da *P. vivax* (13/43 complessivi) si è manifestato dopo oltre cento giorni dal rientro: dal momento che il periodo di incubazione della malaria da *P. vivax* è sostanzialmente analogo a quello della malaria da *P. falciparum* (12-14 giorni dalla puntura infettante) e tenuto conto che i casi da *P. vivax* si sono manifestati clinicamente diverse settimane dopo quelli da *P. falciparum*, è probabile che essi in gran parte rappresentino delle ricadute di manifestazioni parassitemiche determinate dalla persistenza di forme plasmodiali esocitocitarie a localizzazione epatica (ipnozoiti).

In 3/43 casi (7%), l'influenza da *P. vivax* è recidivata una seconda volta, a distanza di due/tre mesi ed in un caso si è verificata una terza recidiva, a distanza di circa due mesi dalla precedente.

Infine, per quanto riguarda la letalità, va annoverato un decesso su di un totale generale di 135 casi da *P. falciparum*, il che corrisponde ad una letalità dello 0,7%, inferiore a quella riscontrata a livello nazionale nel 1993.

## CONSIDERAZIONI

I dati presentati illustrano l'efficacia della chemioprolifassi a base di C+P in Somalia e di meflochina in Mozambico. Se la chemioprolifassi rappresenta indubbiamente, per i soggetti non immuni, il cardine della prevenzione della malaria, l'elevata incidenza di casi da *P. vivax* (1,2/1000 per ogni mese di permanenza in Somalia e 0,8/1000/mese in Mozambico) evidenzia d'altra parte come tale pratica debba essere necessaria-

mente integrata dal potenziamento delle misure che consentono la riduzione del contatto vettore-uomo.

È interessante osservare come, relativamente alla casistica registrata in Somalia, l'efficacia della profilassi con C+P nel contingente italiano (17 casi/10.000/3 mesi, pari a 0,57/1000/mese) sia sostanzialmente sovrapponibile a quella con meflochina adottata dal contingente U.S.A., nel quale si sono verificati 48 casi/28.000 nel periodo gennaio-aprile 1993 (3), pari ad un'incidenza di 0,43/1000/mese. Va tuttavia precisato, a tal proposito, che non è nota la percentuale di adesione dei militari statunitensi al regime chemioprolifattico raccomandato.

Per quanto attiene ai casi di malaria insorti dopo il rientro in patria dalla Somalia, a fine giugno 1993 nei militari U.S.A. erano stati registrati 83 casi (3), pari ad un'incidenza di 0,74/1000 per ogni mese di esposizione (gennaio-aprile); alla stessa data e relativamente al medesimo periodo di esposizione, nei militari italiani erano stati segnalati 10 casi/5000 uomini, pari ad un'incidenza di 0,67/1000 per ogni mese di esposizione.

La non trascurabile frequenza di malaria da *P. vivax* nel personale rientrato dalla Somalia e dal Mozambico ripropone la necessità di valutare l'opportunità di attuare un ciclo di trattamento a base di primachina, se non sulla generalità dei militari rimpatriati, come attualmente effettuato nell'Esercito U.S.A. (4), almeno su quelli che risultino affetti da infezioni da *P. vivax* dopo il rimpatrio.

Va infine ribadita la necessità di considerare sempre la malaria nella diagnosi differenziale di manifestazioni febbrili insorte in militari che abbiano soggiornato in aree endemiche; è da sottolineare, a tal proposito, come nei pazienti che abbiano assunto chemioprolifassi o che da poco l'abbiano interrotta, le manifestazioni cliniche siano generalmente meno gravi e caratterizzate da bassa parassitemia, diagnosticabili quindi solamente mediante un accurato esame di uno striscio in goccia spessa di sangue periferico.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) WHO, *Malaria Situation in Somalia*, message n. 54690, 14 december 1992.
- (2) WHO, *Malaria in Mozambique*, message n. 4155, 27 january 1993.
- (3) Epidemiologic Notes and Reports – *Malaria among U.S. Military Personnel Returning from Somalia*, 1993, MMWR 42(27): 524-526, july 16, 1993.
- (4) Heppner D.G., Magill A.J.: «Infectious Diseases in Somalia». N. Engl. J. Med. 329 (12): 889-890, sept 16, 1993.

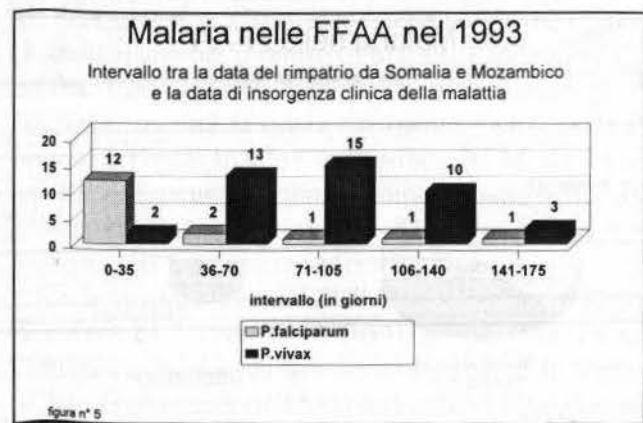


Fig. 5

## TERAPIA DELLA MALARIA E FARMACORESISTENZA

S. Sanguigni

La malaria rappresenta un problema sanitario di grande rilievo in vaste parti dei paesi della fascia tropicale e costituisce, in zone da tempo affrancate, ma dove esiste un anofelismo residuo, una minaccia di nuovo reimpianto legato in parte al fenomeno del turismo di massa, ma soprattutto ai grandi movimenti migratori dalle aree ad alta endemia.

Il fallimento della campagna con insetticidi residuali, il ritardo nella preparazione di un vaccino efficace, il diffondersi delle resistenze, unitamente alle difficoltà politiche, sociali ed economiche che cronicamente affliggono le aree del terzo mondo, sono elementi che contribuiscono, in modo determinante, a ritardare quel contenimento della malattia da tutti auspicato.

Le resistenze poi a farmaci anche di più recente acquisizione rende certamente più complesse quelle che sono le problematiche quotidiane di fronte a soggetti affetti dalla malattia, per non parlare, qualora le resistenze al chinino si diffondessero rapidamente, delle difficoltà, per fortuna non attuali, che si potrebbero incontrare nella terapia delle forme gravi e complicate, nelle quali un corretto trattamento è condizione essenziale per modificare prognosi altrimenti infauste.

Il problema della resistenza di *P. falciparum* alle 4aminochinoline è ormai di antica data e tali resistenze sono, dilangando a macchia d'olio, estremamente diffuse e così quelle alle associazioni sulfamidici-pirimetamina che, pur essendo di più recente insorgenza, interessano ormai, oltre il Sud-Est Asiatico e la regione Amazzonica, anche gran parte del continente Africano.

Per ora meno importanti, ma comunque degne di nota, sono le resistenze a farmaci di più recente acquisizione ed anche al vecchio chinino.

La resistenza al chinino, farmaco in uso dal lontano 1820, fu segnalata già ai primi del secolo in Cambogia, Brasile, Vietnam, Malaysia. Farmaco di indubbia importanza nel trattamento delle forme resistenti, costituisce, grazie alla rapida biodisponibilità, all'intensa azione

schizonticida ed alla possibilità di somministrazione parenterale, il cardine indispensabile nella terapia delle forme gravi e complicate. In queste forme, cosiddette perniciose, è bene non perdere tempo prezioso ricorrendo ad altri farmaci come la cloroquina o le associazioni sulfamidici-pirimetamina, ai quali *P. falciparum* potrebbe, e non è raro, essere resistente, né ricorrere alla via orale anche se con medicinali attivi come la meflochina o la halofantrina, la cui efficacia potrebbe essere vanificata forse da un alterato assorbimento e certamente da una minore biodisponibilità.

Resistenze sono comunque di nuovo state segnalate in Vietnam, Senegal, Mali, Chad, Gibuti, a volte forse in rapporto a dosaggi inadeguati. È un dato certo che mentre non molti anni or sono erano sufficienti in Africa dosi nell'adulto di mg 500 al dì per 5 giorni ed in Thailandia mg 325 tre volte al dì per 5 giorni, attualmente i dosaggi efficaci sono pari a mg 25/kg/die per dieci giorni.

Le resistenze alla meflochina sono state segnalate nel 1982 in Thailandia, nel 1983 in Africa occidentale, nel 1989 in Madagascar e nella RCA; mentre in Indonesia sono state segnalate all'associazione meflochina-sulfamidici-pirimetamina.

Non sembravano note resistenze al Qinghaosu e all'halofantrina, ma segnalazioni di 2 casi in Thailandia di mancata risposta al primo e più segnalazioni di resistenze al secondo rendono tali farmaci di non così certa efficacia nella terapia delle forme polichemioresistenti. La resistenza può insorgere in seguito a svariate cause come mutazioni spontanee, indotte da farmaci, adattamenti fisiologici con l'induzione di diverse vie metaboliche con l'uso di enzimi di solito poco utilizzati, oppure come conseguenza di un aumento dell'enzima con un meccanismo di amplificazione genica. Anche modificazioni delle strutture di membrana o l'accumulo di fattori inattivanti il farmaco sono elementi importanti nel determinismo



della resistenza.

Quali sono quindi gli schemi terapeutici usuali sul trattamento della malaria? Ne farò una rapida descrizione soffermando l'attenzione su alcuni punti di chiara rilevanza.

Nel trattamento della malaria da *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. falciparum* sensibile è indicata la cloroquina che viene somministrata attenendosi al seguente schema:

- A mg 600/b 6h  $\Rightarrow$  mg 300/b  $\Rightarrow$  mg 300/b (2°-3° giorno)  
- B mg 10/b/kg 6h  $\Rightarrow$  mg 5/b/kg  $\Rightarrow$  mg 5/b/kg (2°-3° giorno)

Alla via parenterale si ricorre sempre meno frequentemente dato che nei casi gravi è opportuno ricorrere a farmaci sicuramente attivi, come il chinino.

Nel trattamento della malaria da *P. falciparum* resistente alle 4-aminochinoline, ma ancora sensibile all'associazione sulfamidici-pirimetamina, si può ricorrere alla somministrazione di tali farmaci al dosaggio di 2c o 3c o di 2fo 3fa seconda che il soggetto sia di peso inferiore o superiore ai 70 kg.

Il medicamento, come del resto la cloroquina, ha una lunga emivita ed azione schizonticida ematica. L'azione di tali associazioni è sinergica, agendo i medicinali su tappe successive di uno stesso processo metabolico che dal PABA porta alla formazione di ac. folinico.

Nel trattamento della malaria da *P. falciparum* resistente alla cloroquina ed alla associazione sulfamidici-pirimetamina si deve ricorrere a farmaci come il chinino, la meflochina, l'halofantrina.

Il chinino e la meflochina, che è una metanol-chinolina, sono medicinali che, forse complessandosi con la FPIX, determinerebbero alterazioni delle permeabilità delle membrane e aggregazione della emozina in piccoli ammassi e andrebbero, come del resto la cloroquina, ad intercalarsi nella doppia elica del DNA, impedendone la separazione e quindi la replicazione.

Mentre l'emivita del chinino è molto breve e varia da 10-11 ore nel soggetto sano, a 16-18 ore nel soggetto affetto rispettivamente da malaria o dalla forma grave e complicata, quella della meflochina è invece piuttosto lunga pari a circa 3 settimane.

Di questo bisogna tenere debito conto perché, data l'azione simile dei due farmaci, l'iniziale somministrazione di meflochina renderebbe problematico un eventuale trattamento immediatamente successivo con chinino, perché verrebbero a sommarsi gli effetti collaterali.

Quindi nella malaria grave e complicata è bene ricorrere subito al chinino che, data la sua rapida

biodisponibilità, l'intensa azione schizonticida e la possibilità di essere somministrato per via venosa, è da considerarsi il farmaco principe di tale evenienza. Il trattamento va iniziato alla dose di mg 8,3 o 16,6 pro Kilo diluito in 500 cc di soluzione fisiologica da infondere lentamente in 4 ore proseguendo ogni 8 ore con dosaggi di 8,3 mg/b/kg fino a che non è possibile passare alla via orale con chinino alle dosi di mg 25/b/kg/die per un periodo totale di 10 giorni, oppure con una dose terapeutica di meflochina o di halofantrina. Tali farmaci, unitamente al chinino, sono essenziali nel trattamento della malaria da *P. falciparum* polichemioresistente. La meflochina, al dosaggio nell'adulto di 3c seguite dalla somministrazione di 2c dopo 6-8 ore e di una compressa dopo ulteriori 6-8 ore, in soggetti di peso inferiore ai 60 kg, è medicamento di grande efficacia.

Nei semi-immuni sono sufficienti, a seconda del peso corporeo, da 3c a 4c. Nei bambini il farmaco va somministrato al dosaggio unico di mg 25/kg. Anche l'halofantrina, al dosaggio nell'adulto di mg 500 (2c) per tre volte a distanza di sei ore l'una dall'altra e nel bambino alla dose di mg 10/kg per tre volte con gli stessi intervalli di tempo, è medicamento estremamente prezioso. Avendo il farmaco un'emivita di 3-4 giorni, è necessario nei non immuni ripetere il ciclo dopo una settimana.

Nel trattamento della malaria da *P. falciparum* polichemioresistente potrebbero essere utili, se fossero reperibili nei paesi occidentali, il Qinghaosu e la Pyronaridina, mentre ancora una parola certa non si può spendere per i nuovi chinolonici, farmaci inibitori della topoisomerasi II, anche se la norfloxacin si è dimostrata efficace in una sperimentazione *in vivo* al dosaggio di mg 400 ogni 12 ore per 7-10 giorni e la ciprofloxacina ha dimostrato la sua efficacia in una sperimentazione *in vitro*.

Di non trascurabile importanza sono i problemi di ordine diagnostico correlati alla malaria di importazione, con conseguente ritardo nell'inizio del trattamento e grave rischio per il paziente. Un'anamnesi poco accurata che non tenga conto di viaggi anche non recenti effettuati in aree dove la malaria è endemica, un quadro clinico non tipico, con prevalenza di sintomi poco comuni, come la diarrea, può far pensare a forme pseudo influenzali o ad altre malattie febbrili.

Da non dimenticare, casi apparentemente autoctoni come la malaria da aeroporto, la malaria conseguente a trasfusioni o a trapianti di organo, la malaria trasmessa tra tossico-dipendenti e quelle da vettore infetto importato. La nostra esperienza degli ultimi 10 anni compren-

de l'osservazione di 276 casi, di cui 157 da *P. falciparum*, 103 da *P. vivax*, 5 da *P. malariae*, 2 da *P. ovale* e 9 con infezioni miste.

Le forme gravi sono state dodici, nessuna delle quali giunte all'exitus, malgrado il ritardo dell'accertamento diagnostico e del conseguente intervento terapeutico.

Abbiamo anche avuto modo di rilevare parecchi casi di resistenza alla cloroquina ed alle associazioni sulfamidici-pirimetamina ed un caso di resistenza all'halofantrina.

La chemioterapia della malaria non presenta per ora difficoltà ed alcuni dei farmaci a nostra disposizione sono ancora efficaci sulla gran parte dei ceppi di *P. Falciparum*.

Ovviamente il successo terapeutico dipende dalla precocità della diagnosi e conseguente tempestiva somministrazione di medicinali a pronta azione schizonticida e rapida biodisponibilità.

La malaria rimane malattia di sconcertante attualità ed il suo contenimento è uno degli impegni prioritari che è doveroso assumere onde modificare una realtà che ha del tragico in molte aree geografiche.

### UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "LA SAPIENZA" III CATTEDRA DI CLINICA DELLE MALATTIE TROPICALI E INFETTIVE

#### CHEMIOPROFILASSI DELLA MALARIA

V. Iaghi F. Toccaceli F. Iacomi S. Rosati

La malaria è ampiamente diffusa nei paesi della fascia tropicale e costituisce un rischio reale per tutti gli occidentali che si rechino in tali paesi per motivi turistici o lavorativi.

Secondo l'OMS ogni anno più di 10.000 viaggiatori si ammalano al ritorno da aree malariche e, tra questi, circa l'1-2% di quelli con infezione da *P. falciparum* muore. Da ciò deriva la necessità di informare sempre più diffusamente i viaggiatori sull'entità e sulla distribuzione geografica del rischio malarico, sui sintomi d'esordio della malattia, sulle conseguenze dell'infezione non trattata e, soprattutto, sulle appropriate modalità di prevenzione della stessa.

Il rischio di infezione malarica differisce sensibilmente, nell'ambito della cintura tropicale, da regione a regione. Per quanto riguarda, in particolare, la malaria da *P. falciparum*, il rischio di infezione sembra variare, secondo alcune stime, dallo 0,001% del Sud-Est Asiatico, all'1% dell'Africa Orientale, al 4% dell'Africa Occidentale. Sulla base di questo genere di elementi, e della presenza, minore o maggiore nelle varie regioni, di ceppi di plasmodi chemioresistenti, l'OMS ha individuato, su scala planetaria, zone di endemia malarica a rischio progressivamente crescente, indicandole rispettivamente come zona A, zona B e zona C (fig. 1).

Nell'ambito di ciascuna zona, naturalmente, il rischio di infezione dipende, su scala locale, da un'ulteriore serie di fattori, quali l'ambiente di soggiorno (urbano o rurale), il tipo di alloggio, il tipo di attività, la stagione e la durata dell'esposizione. Le variazioni sono spesso rilevanti anche all'interno di uno stesso paese (tab. 1).

La prevenzione della malaria, in assenza di un vaccino che, pur se in fase di avanzata realizzazione, appare tuttora lontano da un impiego pratico, si basa su due cardini fondamentali: da un lato le norme comportamentali individuali; dall'altro l'assunzione di

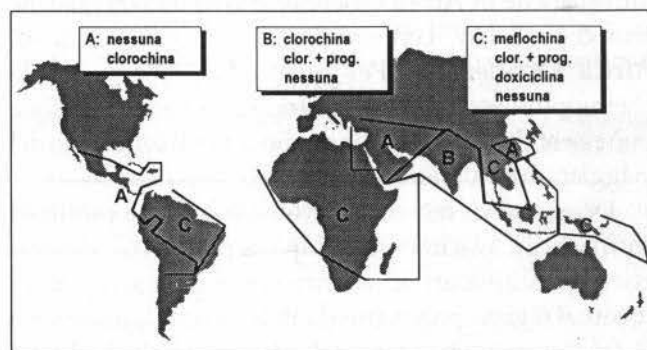


Fig. 1 – Zone di rischio malarico e profilassi consigliata secondo l'OMS



Tabella 1 – Rischio di malaria da *P. falciparum* nei viaggiatori in varie zone del Kenya

	Costa	Lago Vittoria	Parchi	Altri luoghi	Media
Incidenza(*)	3,3	10,0	0,7	4,2	3,0
Rischio relativo	4,7	14,3	1,0	6,0	–

(\*) dati per 1000 viaggiatori/mese<sup>(4)</sup>

farmaci, che deve essere peraltro effettuata solo quando necessaria ed attenendosi a schemi e modalità ben stabilite.

Le norme comportamentali devono essere attuate da tutti i soggetti e consistono nell'evitare, per quanto possibile, le punture delle zanzare infette, mediante l'uso di indumenti adatti, di creme repellenti, di zanzariere e di insetticidi. Queste norme, anche in assenza di assunzione di farmaci a scopo preventivo, riducono sensibilmente, pur senza eliminarlo del tutto, il rischio di contrarre la malattia.

La chemioprolifassi, un tempo praticata indiscriminatamente, deve essere oggi valutata caso per caso, tenendo conto soprattutto dell'entità del rischio di infezione, dell'efficacia del farmaco prescritto, dei suoi potenziali effetti tossici e della durata del soggiorno. Ciò deriva dal fatto che non si dispone tuttora di un farmaco assolutamente privo di effetti collaterali e che nessun farmaco è efficace al 100% per tutte le forme di malaria, data la crescente diffusione di ceppi di *P. falciparum* resistenti alla cloroquina e ad altri farmaci.

Un tempo limitati all'America Meridionale e all'Estremo Oriente, tali ceppi sono oggi ampiamente diffusi anche in Africa Orientale e vengono da qualche tempo segnalati, con crescente frequenza, anche in Africa Occidentale. Per quanto sopra esposto, la chemioprolifassi va attuata quando il rischio di infezione può essere classificato come medio-alto e il soggiorno del viaggiatore è inferiore ad un mese.

I viaggiatori, resi consapevoli che nessuna profilassi antimalarica assicura una completa protezione, devono essere sensibilizzati ad aderire comunque scrupolosamente al regime prescritto ed informati che la malaria da *P. falciparum* può essere letale. I fattori principali che concorrono a tale eventualità sono rappresentati dalla mancata o ritardata diagnosi e quindi dal tardivo inizio

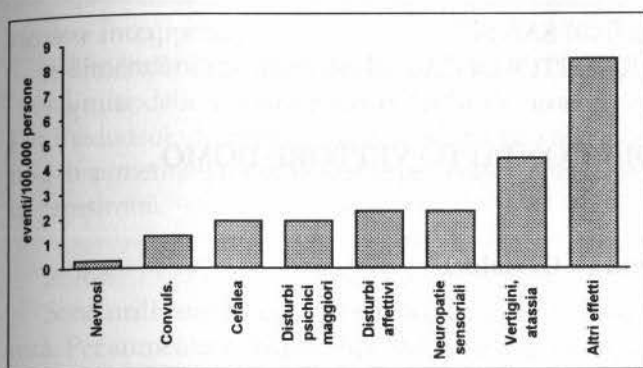
di una terapia adeguata. Pertanto, ogni episodio febbrile che insorga (sia ai tropici che in patria) nell'arco di tempo compreso tra una settimana dopo la prima possibile esposizione e due mesi dopo l'ultima possibile esposizione al contagio deve essere considerato (sia dal viaggiatore che dal medico curante non specialista) come sospetta malaria. Il quesito diagnostico, in tali casi, deve essere immediatamente risolto dall'indagine emoscopica (eventualmente ripetuta più volte), indispensabile anche per l'identificazione della specie e per la quantificazione della parassitemia.

La chemioprolifassi può essere attuata con la cloroquina, un farmaco con scarsi o nulli effetti collaterali, specie se assunto per brevi periodi e a dosi controllate. La profilassi con cloroquina va eseguita con l'assunzione di una dose orale settimanale (300 mg di sostanza base), da una settimana prima della partenza fino a quattro settimane dopo il rientro in zona non endemica. In aggiunta alla cloroquina, può essere usato il proguanile, che ha, peraltro, l'inconveniente di richiedere un'assunzione quotidiana (200 mg/die). Va comunque sottolineato che, diversamente da quanto ritenuto da molti viaggiatori, nessuno dei due farmaci, né la loro associazione, conferiscono una protezione assoluta.

Invece, diversamente dal passato, non si ritiene attualmente consigliabile, nemmeno in zone ad alta clorochino-resistenza, l'uso profilattico delle associazioni di pirimetamina con sulfamidici, in quanto i potenziali rischi tossici di tali farmaci possono superare gli attesi benefici profilattici.

In alternativa alla cloroquina o all'associazione cloroquina+proguanile, può essere usata la meflochina, che risulta attiva su molti ceppi di *P. falciparum* resistenti alla cloroquina e che si assume anch'essa ad intervalli settimanali (alla dose di 250 mg per os). Va comunque tenuto presente che la meflochina può talora produrre, anche se in misura molto limitata, reazioni indesiderate, soprattutto di tipo neurologico e psichico (fig. 2).

Tali reazioni hanno, peraltro, la caratteristica di manifestarsi per lo più recentemente (dopo la prima dose), cosicché la loro eventuale comparsa e la loro entità possono essere verificate già in patria, se l'assunzione viene iniziata una, o preferibilmente due, settimane prima della partenza (tab. 2). L'impiego della meflochina è controindicato in gravidanza, nei bambini di peso inferiore ai 15 kg, nei soggetti che assumono  $\beta$ -bloccanti, in quelli con precedenti psicotici o epilettici, nonché nei soggetti (ad esempio, i piloti) per i quali è d'importanza critica una perfetta coordinazione psicomotoria.



(\*) dati OMS<sup>[9]</sup>

Fig. 2 – Effetti indesiderati della profilassi con meflochina (\*)

Tabella 2 – Tossicità neuropsichica della profilassi con meflochina (\*)

- 1,2 milioni di soggetti trattati
- manifestazioni neurotossiche in soli 66 soggetti
  - sintomi neurologici in 37 soggetti
  - sintomi psichiatrici in 23 soggetti
- neurotossicità tendenzialmente precoce
  - sintomi neurologici: 31% già alla prima dose  
10% solo dopo la terza dose
  - sintomi psichiatrici: 61% già alla prima dose  
2% solo dopo la terza dose

(\*) dati per 1000 viaggiatori/mese<sup>(4)</sup>

Anche per la meflochina sono stati segnalati ceppi di *P. falciparum* resistenti.

L'uso della *doxiciclina* (dose orale standard 100 mg/die), farmaco sicuramente dotato di buona efficacia preventiva, è ancora troppo limitato per consentire una valutazione definitiva e per permettere una prescrizione generalizzata.

Poiché nessun farmaco consente una prevenzione primaria assoluta, è opportuno che il soggetto, durante i viaggi ai tropici, porti con sé, ai fini di una prevenzione secondaria (cioè di un trattamento precoce), una o più dosi di antimalarici per uso terapeutico (meflochina, alofantrina, chinino, associazioni pirimetamina+sulfamidico, ecc.), per un'eventuale necessità di autosomministrazione. Naturalmente, ove possibile, il viaggiatore, già in loco, dovrà rivolgersi al medico per

ogni episodio febbrile.

Il tenere a disposizione dosi terapeutiche di farmaci antimalarici da assumere, possibilmente sotto controllo medico, in caso di sospetta o accertata infezione malarica costituisce, in pratica, l'unica norma di prevenzione farmacologica che dovrebbero rispettare gli occidentali che soggiornano ai tropici per periodi prolungati (sei mesi o più). In tal caso, infatti, gli inconvenienti di tipo tossicologico o di natura pratica che conseguirebbero alla sistematica assunzione di farmaci a scopo profilattico potrebbero superare gli attesi benefici.

Recentemente, è stato prospettato che, anche in caso di soggiorno in area endemica particolarmente breve (inferiore a 7 giorni), la chemioprophylassi possa essere completamente omessa. In tal caso, infatti, dato il suo periodo di incubazione, la malaria esordirebbe solo dopo il ritorno in patria, dove il soggetto colpito, purché in precedenza adeguatamente informato, può ricevere in tempi molto brevi l'assistenza necessaria.

## BIBLIOGRAFIA GENERALE

- (1) Hall R.: «Malaria prevention». Med. J. Austr., 156: 103-198 (1992).
- (2) Keystone J.S.: «Prevention of malaria». Drugs, 39: 337-354 (1990).
- (3) Lobel H.O., Berbard K.W., Williams S.L. et al.: «Effectiveness and tolerance of long-term malaria prophylaxis with mefloquine. Need for a better dosing regimen». JAMA, 265: 361-364 (1991).
- (4) Lobel H.O., Philipps-Howard P.A., Brandling-Bennet A.D. et al.: «Malaria incidence and prevention among European and North American travellers to Kenya». Bull. W.H.O., 68: 202-215 (1990).
- (5) Centers for Diseases Control: «Recommendations for the prevention of malaria among travelers». MMWR, 39: 1-10 (1990).
- (6) Pang L.W., Limsomwong N., Boudreau E.F., Shingharaj P.: «Doxycycline prophylaxis for falciparum malaria». Lancet, 1: 1161-1164 (1987).
- (7) Pappaioanou M., Lobel H.O., Campbell C.C.: «A quantitative approach to recommendations on malaria prophylaxis». W.H.O., 66: 477-484 (1988).
- (8) Steffen R., Heusser R., Machler R. et al.: «Malaria chemoprophylaxis among European tourists in tropical Africa: use, adverse reactions, and efficacy». Bull. W.H.O., 68: 313-322 (1990).
- (9) Who report by the malaria control unit: «Review of central nervous system adverse vents related to the antimalarial drug mefloquine (1985-1990). WHO, Geneve (1991).



## PROFILASSI MEDIANTE RIDUZIONE DEL CONTATTO VETTORE-UOMO

G. Sabatinelli R. Romi G. Majori

L'attuale situazione epidemiologica della malaria nel mondo e la crescente difficoltà di effettuare una chemioprolifassi soddisfacente, rende necessario, per i viaggiatori che si recano in paesi ad endemia malarica, l'adozione anche di mezzi di protezione individuale, al fine di ridurre il contatto uomo-vettore.

Infatti, uno studio, condotto su viaggiatori americani ha rilevato la seguente incidenza di malaria, avendo adottato differenti misure chemioprolifattiche:

Rischio di contrarre infezione malarica

	Nessuna profilassi	Tasso insuccesso della profilassi con clorochina	Tasso insuccesso della profilassi con sulfadossina- pirimetamina+ clorochina
Africa orientale	1%	40%	5%
Africa occidentale	4%	10%	5%
Asia sud orientale	0,001%	80%	80%

Da un punto di vista epidemiologico il rischio (r) di contrarre l'infezione malarica è determinato dai seguenti fattori:

s = percentuale di zanzare infettanti (indice sporozoitico)

ma = numero di punture di *Anopheles* per uomo per notte

t = tempo di esposizione del soggetto in giorni

legati dalla seguente relazione:

$$r = 1 - (1-s)^{ma \cdot t}$$

Tale rischio varia secondo le condizioni epidemiologiche e in molte zone rurali africane è vicino a 1 (= certezza). Per questo motivo, adottando delle misure di riduzione del contatto uomo-vettore, il viag-

giatore agisce sul parametro "ma" che è determinante in quanto influenza il rischio in modo esponenziale.

Le zanzare sono attratte dall'uomo seguendo dei fattori attrattivi che sono diversi secondo la distanza. A grande distanza è l'odore individuale che agisce, a media distanza la CO<sub>2</sub>, e a distanza ravvicinata la zanzara è guidata dalla vista, dall'umidità e dal calore emanato dal corpo umano.

Il ritmo di aggressività è diverso in ogni specie di zanzare, quello di *Aedes* è prevalentemente diurno mentre quello di *Anopheles* è notturno. Nella specie *Anopheles gambiae* che, in Africa, racchiude il più importante complesso di specie vettori di malaria, l'attività di puntura si svolge prevalentemente tra le ore 20 e le 6; ciò permette quindi di ottenere dei buoni risultati usando i mezzi di protezione meccanica.

Esiste in commercio un campionario di mezzi di protezione da utilizzare, ma la scelta dovrà essere fatta tenendo conto delle abitudini di vita individuali e delle possibilità di utilizzo.

I mezzi più usati sono:

1. zanzariere
2. reti
3. indumenti
4. repellenti
5. spirali fumigene
6. piastrine per elettroemanatori
7. liquidi per elettroemanatori
8. trappole
9. emettitori di suoni ad altra frequenza
10. tessuti impregnati.

### 1. Zanzariere

Se ne conosce l'uso fin dall'antichità. I requisiti ottimali sono:

- base rettangolare
- 11-12 maglie/cm<sup>2</sup>
- maglie di 1,2-1,5 mm di diametro
- materiale chiaro per reperire facilmente zanzare

rimaste intrappolate

- dimensioni maggiori del letto

I limiti delle zanzariere sono quelli di proteggere l'individuo solo durante il sonno, di ridurre la ventilazione e di aumentare il rischio per le persone che dormono in prossimità.

## 2. Reti

Sono utilizzate principalmente da famiglie e comunità. Per aumentare la loro efficacia è bene che le doppie porte si aprano all'interno. Le caratteristiche del materiale sono le stesse di quello descritto per le zanzariere.

## 3. Indumenti

Soggiornando all'aperto dopo il tramonto è opportuno utilizzare indumenti di colore chiaro, con maniche lunghe, calzini spessi ostivali. Le zanzare infatti sono attratte dai colori scuri su cui è anche difficile individuarle.

## 4. Repellenti

Si definiscono repellenti per insetti sostanze o preparati che, applicati sulla cute dell'ospite vertebrato o sugli indumenti, creano barriere chimiche che provocano negli insetti movimenti orientati a tenerli lontani dalla loro sorgente. Più specificamente, i repellenti sono sostanze che evocano un complesso di risposte comportamentali attraverso meccanismi non ancora del tutto noti a carico degli organi sensoriali, il cui risultato finale è semplicemente quello di prevenire la puntura da parte dell'insetto.

A seguito della recrudescenza e diffusione di molte malattie trasmesse da vettori, quali malaria, leishmaniosi, filariosi, malattia di Lyme, ecc., e dell'aumento della molestia causata da artropodi ematofagi, l'impiego dei repellenti a difesa dell'uomo e degli animali domestici ha ricevuto un nuovo impulso.

Secondo alcuni autori, i repellenti agiscono bloccando i pori dei sensilli antennali, impedendo così la percezione di segnali attrattivi provenienti dall'ospite, secondo altri essi causerebbero un'alterazione del meccanismo sensoriale attivando simultaneamente differenti tipi di chemiorecettori, con un disorientamento nell'attività esplorativa e discriminativa dell'insetto.

Tra le proprietà chimico-fisiche più importanti di un buon repellente sono da elencare soprattutto la pressione di vapore o punto di ebollizione, in quanto la sua azione si esplica principalmente nella fase di vapore; altre caratteristiche, quali coefficiente di ripartizione, punto di fusione, peso molecolare, assorbimento dell'infrarosso,

viscosità, tensione superficiale sembrano essere non molto correlati con l'attività repellente. Per quanto riguarda i gruppi funzionali e le configurazioni strutturali, ammidi, immidi, alcoli e fenoli hanno dimostrato di possedere una elevata efficacia repellente.

I repellenti hanno una bassissima tossicità, per gli invertebrati; alcuni insetticidi, che al contrario hanno una elevatissima tossicità, possono avere anche un'attività repellente: tra questi citiamo i piretroidi di sintesi che causano un effetto irritante nell'insetto in seguito al contatto.

I repellenti ideali dovrebbero risultare non tossici e non irritanti per l'uomo, di odore gradevole, non untuosi, che non macchino la pelle o i tessuti, che non sciolgano materie plastiche o fibre sintetiche e che abbiano una lunga azione residua. I repellenti possono essere applicati direttamente sulla cute, sugli indumenti, o usati per impregnare zanzariere o tende. I repellenti da adoperare sulla cute dovrebbero avere una tossicità dermale praticamente nulla; ciò può essere possibile solo se la tossicità intrinseca del principio attivo è molto bassa, se l'assorbimento cutaneo è trascurabile, o se la concentrazione del repellente nel preparato è bassa. Dovrebbero inoltre essere prese in considerazione possibili reazioni allergiche causate dai repellenti. La percentuale di eliminazione del repellente applicato sulla cute dipende da vari fattori, quali assorbimento, strofinamento, temperatura, sudore, ecc. I repellenti attualmente disponibili e applicabili sulla cute sono normalmente efficaci per un tempo limitato e devono pertanto essere riapplicati per mantenere la loro efficacia.

Durante la seconda guerra mondiale, la ricerca di nuovi repellenti da mettere a disposizione delle forze militari subì un forte impulso particolarmente negli Stati Uniti d'America, dove furono saggiati circa 7000 prodotti di sintesi. In epoca antecedente venivano adoperati come repellenti olii aromatici estratti da citronella, bergamotto, eucalipto, menta, e spirito di canfora in varie formulazioni. Molti di questi non vengono più usati soprattutto per la loro fugace attività residua. Tra i numerosi repellenti cutanei saggiati, solo pochissimi si sono affermati nell'uso pratico grazie alla loro efficacia protettiva e accettabilità. Tra questi vanno ricordati soprattutto il ben noto N,N-dietil-3-metilbenzammide (conosciuto anche come dietil-m-toluammide, DEET), principio attivo di molti prodotti in commercio (75% in etanolo), il dimetil-ftalato (DMP), il 2-etil-1,3-esanediolo (EHD) 1-(3-cicloesen-1-carbonil)-2-metilpiperidina (CYM), 1-(3-cicloesen-1-carbonil)-piperidina (CYP),



benzilbenzoato, efficaci in genere contro zanzare, tafani, zecche e pulci, ma non contro insetti con pungiglione, quali api e vespe. I moderni repellenti hanno un'azione residua che difficilmente, nelle condizioni normali, supera le 3-4 ore; una sperimentazione con una recente formulazione a lento rilascio di DEET al 35% (denominata EDRF, extended-duration repellent formulation) ha evidenziato una efficacia protettiva più lunga (circa 10 ore) contro la puntura di zanzare. I repellenti per la protezione contro le punture di zanzare vanno applicati durante il periodo di attività trofica delle zanzare, cioè in genere dal tramonto all'alba. Il repellente va cosparsa sulle gambe, particolarmente dalle caviglie alle ginocchia, sulle braccia, sul collo, sulla nuca e sulla faccia, evitando accuratamente gli occhi e le mucose. La zona frontale dovrebbe essere trattata con una dose inferiore, onde evitare il trasporto agli occhi mediante il sudore, che in condizioni tropicali può essere abbondante.

Gli stessi repellenti per applicazione cutanea ed il piretroide sintetico permetrina possono essere adoperati per impregnare indumenti contro zanzare e zecche, ottenendo una lunga azione residua. La dose d'impiego per l'impregnazione di indumenti è di 20 g/mq, ottenuta con l'impiego di una emulsione contenente il 10-20% di repellente. Data la bassa dose d'impiego e il contatto indiretto con la pelle non vi sono pericoli di tossicità per l'uomo. L'attività repellente di indumenti così trattati ha raggiunto la durata di 1-2 settimane, anche dopo 4-5 lavaggi. In USA è disponibile un aerosol a base di permetrina contro le zecche (Permanone, tick-repellent) che non macchia, è quasi inodore e resistente all'effetto della luce, del calore e di ripetuti lavaggi. La permetrina ed il DEET possono essere impiegati efficacemente per impregnare per immersione zanzariere in poliestere e cotone alla dose di 0,2-0,5 grammi di p.a./mq.

Sono state segnalate reazioni allergiche e tossiche in seguito ad uso eccessivo e prolungato di repellenti per applicazione topica, specialmente in lattanti e bambini. L'ingestione di repellenti può essere fatale.

Sono stati posti in commercio una varietà di apparecchi repellenti per insetti. Questi sono basati sulla emissione di ultrasuoni che dovrebbero allontanare gli insetti. Numerose prove di valutazione non hanno evidenziato finora una qualsiasi efficacia.

#### 5. *Spirali fumigene*

Sono costituite da un supporto di materiale a lenta combustione contenente 2-3 gr/kg di piretro o piretroidi ed hanno le seguenti caratteristiche:

- il calore libera il principio attivo che diffonde;
- la durata è 7-10 ore con una moderata ventilazione;
- sono utilizzabili all'aperto con buoni risultati;
- vanno utilizzati solo in ambienti ventilati.

#### 6. *Piastrine per elettroemanatori*

Sono costituite da materiale inerte su cui viene assorbito 0,2-0,1 mg/m<sup>2</sup> di piretro o piretroidi ed hanno le seguenti caratteristiche:

- la durata è di 8 ore circa;
- il rilascio non è uniforme, essendo massimo nelle prime ore;
- il viraggio al bianco dell'indicatore blu indica la fine dell'effetto;
- vanno utilizzate solo in ambienti ventilati.

#### 7. *Liquidi per elettroemanatori*

Sono costituiti da liquidi contenenti estratto di piretro o piretroidi (1-1,4%), che evaporano con il calore di una resistenza elettrica ed hanno le seguenti caratteristiche:

- la durata è di un mese utilizzati nelle sole ore notturne;
- sono quasi inodori;
- debbono essere utilizzati solo in ambienti ventilati.

#### 8. *Trappole killer*

Composte da una luce ultravioletta che serve da attrattivo e una griglia elettrificata che uccide al contatto gli insetti. È stata dimostrata la loro inefficacia perché attirano molti altri insetti ma non le femmine di zanzara.

#### 9. *Emettitori di suoni ad alta frequenza*

Esperienze rigorose di laboratorio hanno dimostrato la loro inefficacia.

#### 10. *Tessuti impregnati*

L'impregnazione dei tessuti può essere effettuata con repellenti e insetticidi. Attualmente vengono utilizzati soprattutto piretroidi che hanno il vantaggio di avere una scarsa tossicità orale acuta (LD50 > 4.000-10.000 mg/kg) ed una dermale bassissima. I più utilizzati sono:

– deltametrina alla dose di 25 mg/m<sup>2</sup>

LD50 orale ratto 135-5.000 mg/kg

LD50 cutanea 2.000 mg/kg

– permetrina alla dose di 0,2-0,5 g/m<sup>2</sup>

LD50 orale ratto 430-4.000 mg/kg

– d-phenotrin (Sumitrin) alla dose di 0,5 g/m<sup>2</sup>

LD50 orale ratto 10.000 mg/kg

LD50 dermale 5.000 mg/kg.

L'efficacia dell'impregnazione durando qualche mese dovrebbe coprire tutto il periodo di soggiorno all'estero di un turista.

I vantaggi dell'impregnazione sono:

- estensione della protezione dell'individuo con l'alterazione del comportamento delle zanzare che entrano in contatto con l'insetticida;
- effetto insetticida nei primi giorni dovuto alla diffusione nell'aria del principio attivo;
- azione di disturbo sulle zanzare che riduce l'aggressività su coloro che dormono in zone adiacenti privi di protezione.

Il poliestere e nylon sono migliori substrati, che non il cotone, per l'impregnazione con la permetrina. I tessuti che si possono impregnare sono:

- a. zanzariere (una zanzariera di 15 m<sup>2</sup> necessita di 3 grammi di permetrina)
- b. tende
- c. indumenti.

L'utilizzo di tende impregnate è adatto alla protezione di nuclei familiari e piccole comunità (es.: roulottes, bungalows, barche). Per mantenere l'efficacia nel tempo, la reimpregnazione deve essere ripetuta ogni 6 mesi.

Sono stati sperimentati ed esistono in commercio (non in Italia) giacche impregnate con DEET o piretroidi. Il loro uso è indicato per la protezione individuale in aree rurali (caccia, pesca).

Bisogna infine ricordare che attualmente non esiste un unico mezzo di protezione adatto ed efficace nelle

diverse situazioni epidemiologiche, urbane e rurali, che può incontrare un turista nel corso dei suoi viaggi, la scelta dovrà essere individuale ed appropriata alla situazione.

Le disponibilità di un kit da viaggio con i presidi più efficaci, opportunamente testati, potrà facilitare questa scelta eliminando anche il problema del reperimento sul commercio di tali mezzi.

## NORME PROFILATTICHE PER RIDURRE IL CONTATTO VETTORE-UOMO

### *Per dormire:*

- scegliere camere con reti alle finestre oppure con aria condizionata;
- in mancanza di stanze adeguatamente protette, utilizzare zanzariere da letto possibilmente impregnate con insetticida;
- prima di coricarsi, disinfestare la stanza con nebulizzazione di piretroidi.

### *Per soggiornare all'aperto dopo il tramonto:*

- indossare abiti con maniche lunghe, pantaloni lunghi e calze di colore chiaro;
- proteggere periodicamente le rimanenti parti esposte del corpo con repellenti;
- accendere spirali fumigene o altri emanatori di insetticidi/repellenti.



**INAUGURAZIONE DEL  
26° ANNO ACCADEMICO  
1993 – 1994  
DELL'ACCADEMIA DI SANITÀ MILITARE  
INTERFORZE  
Livorno, 28 Gennaio 1994**

Ha avuto luogo quest'anno presso l'Accademia della Marina Militare di Livorno.

**INTERVENTO DEL SIG. CAPO DI STATO MAGGIORE DELLA MARINA:  
AMMIRAGLIO ANGELO MARIANI.**

Autorità militari, civili e religiose, Illustri ospiti, Signore e Signori.

A nome del Capo di Stato Maggiore della Difesa e a nome della Marina Militare – Forza Armata che ha l'onore di ospitare l'apertura di questo Anno Accademico dell'Accademia di Sanità Militare Interforze – desidero porgere a tutti loro il più cordiale benvenuto ed esprimere la soddisfazione per la loro presenza a questa cerimonia.

Alla città di Livorno, che ci accoglie nel segno di una radicata tradizione di solidale vicinanza alle Forze Armate ed in particolare all'Accademia Navale, va il nostro saluto riconoscente.

Mi è inoltre particolarmente gradito esprimere il più sentito ringraziamento al professore Paolo BLASI, Magnifico Rettore dell'Università di Firenze, al Professore Luciano MODICA, Magnifico Rettore dell'Università di Pisa, al Professore Mario Umberto DIANZANI, Magnifico Rettore dell'Università di Torino, presso le cui prestigiose sedi universitarie si formano i futuri ufficiali medici, farmacisti e veterinari.

Infine, e certamente a nome di tutti, indirizzo il mio plauso e la mia riconoscenza al chiarissimo professore Alberto BISETTI, per averci voluto riservare una così avvincente lezione magistrale.

L'odierna cerimonia rappresenta una nuova, significativa tappa nella storia dei Corpi Sanitari. Una storia secolare, ricca di avvenimenti e prodiga di insegnamenti. Una storia che affonda le proprie radici nei tempi mitologici, quando, nella spedizione di Giasone alla conquista del Vello d'oro, nel piccolo manipolo di eroi imbarcati sulla nave Argo fu compreso lo stesso Esculapio.

Fu nel periodo illuministico che il mondo militare assunse la consapevolezza dell'importanza di un proprio servizio sanitario organizzato. Ne furono antesignani i grandi eserciti prussiani e francesi e proprio quest'anno ricorre il bicentenario della militarizzazione dei farmacisti da parte del primo governo repubblicano transalpino. Dovremo anche ricordare che la prima Accademia di Sanità militare fu fondata a San Pietroburgo e che anche il Piemonte, alla vigilia delle guerre risorgimentali, si organizzò convenientemente in questo settore la cui importanza non poteva ormai più sfuggire a nessuno. Le grandi esperienze sui campi di battaglia, per la chirurgia e l'ortopedia, e nelle lontane campagne navali e coloniali, per la medicina tropicale, fecero della Sanità militare una forza trainante della scienza medica. Così è stato nei secoli, così è ancora oggi in molti settori specialistici ed i medici militari custodiscono degnamente l'eredità di quanti, nel passato, hanno rappresentato nella società sicuro riferimento non solo per lenire le sofferenze dell'uomo, ma anche per assicurargli adeguata assistenza sanitaria e per liberarlo dal timore del male fisico.

È a voi, Aspiranti ed Allievi dell'A.S.M.I., che desidero ora rivolgermi.

Sono certo che voi abbiate percepito l'importanza di tanto qualificata partecipazione a questa cerimonia: essa è testimonianza dei fecondi legami scientifici tra il mondo universitario e questa Accademia ed è anche il naturale riflesso dell'immagine che la Sanità militare si è guadagnata nel quadro del grande impegno sociale ed umanitario delle Forze Armate.

Mi riferisco al generale riconoscimento di una nuova figura di medico militare, non più rigidamente ancorata all'esercizio della medicina legale e all'assistenza sanitaria al solo personale militare, bensì proiettata in una attività professionale più qualificata e di più ampio respiro, armonicamente inserita ed integrata con la Sanità civile con la quale condivide il fine ultimo del suo impegno, il soggetto umano.

Per la Sanità militare si aggiungono poi specifiche peculiarità, conseguenti alle particolari condizioni operative ed ambientali proprie delle Forze Armate: l'impegno nel settore della medicina iperbarica e di quella aerospaziale; il contributo nelle attività di soccorso aereo e di aviotrasporto sanitario urgente di ammalati ed





Fig. 1 – L'Ammiraglio Angelo Mariani C.S.M.M. durante il suo intervento.

infortunati gravi; il concorso sanitario di supporto alla protezione civile in occasione delle grandi emergenze nazionali; l'analisi dei complessi aspetti biologici correlati alla minaccia della offesa atomica, biologica e chimica. Vi sono poi i frequenti interventi fuori dal territorio nazionale cui purtroppo, e dico purtroppo perché si tratta sempre di circostanze altamente drammatiche, le unità sanitarie sono chiamate all'interno dei nostri contingenti militari, da sempre in prima linea sul fronte della difesa della pace e del diritto, per assicurare con il loro braccio operativo la positiva ed efficace attuazione della volontà del Paese. È quanto accaduto in Libano, in Kurdistan, in Albania, ed è quanto tuttora accade in Somalia e Mozambico, paesi in cui siamo intervenuti per missioni umanitarie in soccorso di popolazioni le cui stesse condizioni di sopravvivenza erano del tutto compromesse. Missioni sostenute dal consenso della comunità internazionale e dall'afflato umanitario che è espressione dei più elevati valori della nostra civiltà. Missioni in difesa del "diritto alla vita", condotte con la convinzione, la prontezza, lo spirito di solidarietà che sono propri delle nostre Forze Armate.

Sono proprio quelle missioni che hanno forse maggior-

mente esaltato le qualità di immediata disponibilità e pronto adattamento, di estrema generosità e dedizione delle nostre unità sanitarie e l'opera meritoria dei medici militari, affiancati dal personale parasanitario e dalle preziose ed insostituibili infermiere volontarie della Croce Rossa. I risultati di assoluta eccellenza conseguiti in quelle operazioni vanno ad orgoglio delle FF.AA. e della intera Nazione.

Dunque, un quadro operativo sempre più ampio e diversificato caratterizza la missione del medico militare il cui comportamento etico-professionale, pur nel rispetto dei valori umani insopprimibili, deve necessariamente essere coerente con le funzioni ed i doveri propri della condizione militare. Ed è in tale condizione che l'Ufficiale medico, testimone privilegiato e talvolta unico dei momenti più critici e pertanto più veri della vita del militare, trova la sua pienezza professionale e si pone come insostituibile rappresentante di quei contemperamenti umani validi in assoluto e dovunque, ma particolarmente all'interno delle nostre FF.AA., perché congeniali al loro spirito ed alla loro cultura.

Una professionalità profonda, delicata, di elevata responsabilità, dischiusa su orizzonti sempre più vasti, che deve fondarsi su una solida base culturale, derivante dallo studio delle discipline universitarie, e, parimenti, sull'educazione del carattere e della personalità all'esercizio della missione medica.

Formare una tale professionalità nei futuri Ufficiali dei Corpi Sanitari è l'obiettivo che persegue l'Accademia di Sanità Militare Inferforze e l'inizio del nuovo Anno Accademico sancisce il preciso, reciproco impegno fra comandanti e docenti da un lato ed allievi dall'altro perché tale obiettivo venga pienamente conseguito.



Fig. 2 – Una visione della sala durante la cerimonia.



Questo prestigioso Istituto, che con i suoi 26 anni ha raggiunto la piena maturità, è la conferma della considerazione di cui gode la Sanità Militare.

Nel più ampio quadro del processo di integrazione interforze delineato anche dal Nuovo Modello di Difesa, la Sanità Militare deve poter contare su provvedimenti in grado di dare una risposta difficile alle esigenze di rinnovamento ed alle aspirazioni del personale. Primo fra tutti il sostegno al disegno della legge.

Siamo fiduciosi che, in tempi compatibili con la realizzazione dei necessari assetti ordinativi ed organizzativi, tale provvedimento possa realizzare un programma lungimirante e foriero di positive ricadute su tutto il settore.

Aspiranti ed Allievi: il vostro impegno richiede dedizione alla vita responsabilmente scelta, applicazione seria e costante agli studi, rispetto incondizionato dei principi etico-militari propri della professione.

Vi guidi la coscienza della fiducia che il Paese ripone in voi e di ciò che vi attende al termine dei corsi universitari: sarete medici militari, custodi di un patrimonio inestimabile dell'umanità e, nel contempo, moderni ufficiali, destinati ad operare in una Sanità militare in evoluzione strutturale ed in rilancio culturale.

Con questi auspici, formulo ai Quadri, al Corpo docente, agli Aspiranti ed agli Allievi frequentatori, l'augurio di un proficuo lavoro e di un futuro ricco di soddisfazioni e dichiaro aperto il 26° Anno Accademico 1993/1994 dell'Accademia di Sanità Militare Inferforze.

#### INTERVENTO DEL COMANDANTE DELL'ACCADEMIA: C. AMMIRAGLIO QUINTO GRANELLINI.

Sono onorato di ospitare oggi la cerimonia di inaugurazione dell'Anno Accademico 1993/1994 della Accademia di Sanità Militare Inferforze, che ha recentemente superato il significativo traguardo di 25 anni di attività. Sento il dovere di porgere un rispettoso saluto al Capo di Stato Maggiore della Marina, Amm. MARIANI ed alle altre Autorità civili e militari che con la loro presenza testimoniano l'importanza dell'evento odierno e che ringrazio vivamente per essere intervenute.

Nel dare il mio caloroso benvenuto a tutti i presenti, desidero esprimere, anche a nome dei Comandanti dei Nuclei dell'Esercito e dell'Aeronautica, un particolare ringraziamento ai docenti delle Università di Pisa, Firenze e Torino ed agli Ufficiali preposti alla guida degli Allievi.

### LAUREA ED ABILITAZIONE ENTRO I TEMPI PREVISTI



Fig. 1 – Dati statistici accademisti A.S.M.I. – nuclei Esercito, Marina ed Aeronautica – Medicina e Chirurgia, Veterinaria, Farmacia e C.T.F.

È grazie all'impegno dei primi, alla loro competenza scientifica e alle loro elevate doti di insegnamento che possiamo contare su medici professionalmente preparati.

Così come è all'opera entusiasta, rigorosa e costante dei secondi che dobbiamo l'armonica formazione etico-militare degli Allievi, nella quale si esaltano positivamente le doti di carattere e la consapevolezza dei valori ideali che devono costituire il bagaglio fondamentale di ogni buon Ufficiale.

La professionalità medica e la peculiarità militare, in equilibrata combinazione tra loro, sono gli elementi che caratterizzano e qualificano il medico militare.

Ecco perché l'obiettivo che l'ASMI si è sempre proposto è stato quello di fornire ai suoi Allievi, assieme ad una vasta ed approfondita preparazione specifica, una adeguata formazione militare.

Ciò al fine di assicurare alle Forze Armate una qualificata capacità medica e sanitaria, sviluppata con una formazione totalmente al proprio interno e quindi particolarmente



te sensibilizzata verso la peculiarità della Sanità Militare. La disamina dei risultati che i quattro nuclei dell'Accademia hanno dato nei primi 25 anni di vita, sono la prova che questo traguardo, tenacemente perseguito attraverso la accurata e rigorosa selezione attitudinale, la serietà e severità degli studi e la scrupolosa cura dell'educazione morale e del carattere dei frequentatori, è stato anno dopo anno raggiunto.

Su di un totale di 1626 giovani ammessi fino ad oggi nei nuclei Esercito di Firenze, Esercito di Pinerolo, Aeronautica di Firenze e Marina di Livorno:



Medicina e chirurgia	E.I.	821	Totale 1477
	M.M.	287	
	A.M.	369	
Veterinaria	E.I.	108	
Farmacia e C.T.F.	E.I.	41	

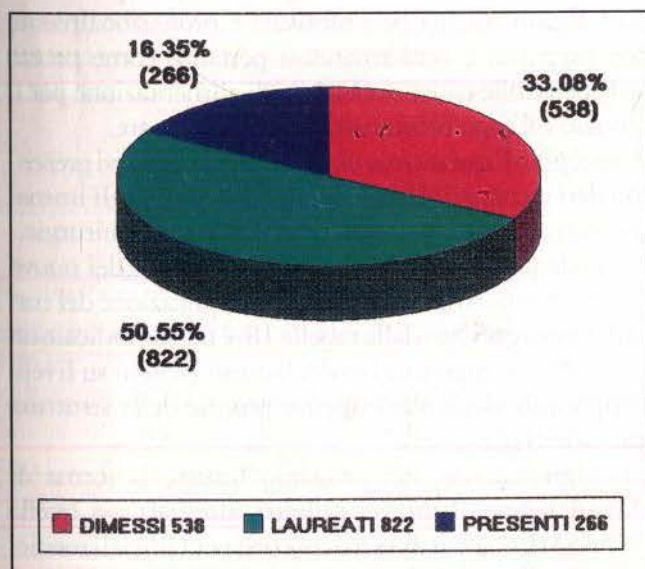


Fig. 2-3 – Dati statistici accademisti A.S.M.I. – nuclei Esercito, Marina ed Aeronautica – Medicina e Chirurgia, Veterinaria, Farmacia e C.T.F.

- 538, pari al 33%, sono stati dimessi perché non si sono dimostrati in possesso delle qualità necessarie per seguire con buon profitto il severo ciclo di studi che, non solo deve essere ultimato entro precisi e ristretti limiti di tempo, ma deve anche assorbire un non lieve carico di attività dedicate alla formazione militare;
- 822, pari al 50%, hanno conseguito la laurea in medicina e chirurgia, in farmacia o in veterinaria; ciò costituisce per noi motivo di soddisfazione, soprattutto se si confronta questo dato con quello relativo alla votazione di laurea.

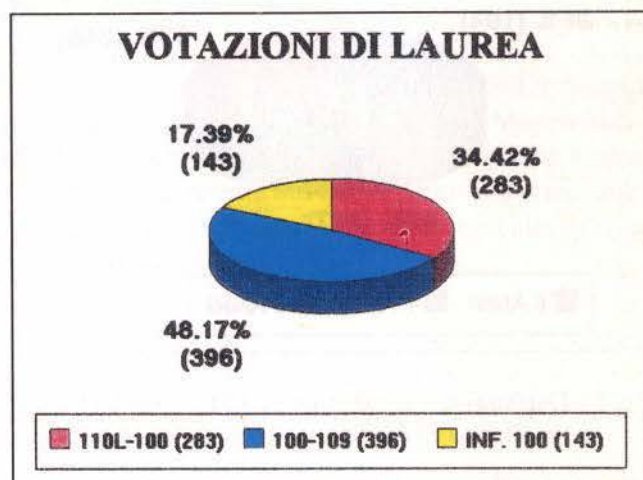


Fig. 4 – Dati statistici accademisti A.S.M.I. – nuclei Esercito, Marina ed Aeronautica – Medicina e Chirurgia, Veterinaria, Farmacia e C.T.F.

Infatti ben 679, pari a circa 83%, hanno ottenuto una votazione finale superiore a 100 e di questi 283 Ufficiali, pari a 34% circa, hanno meritato un riconoscimento di eccellenza avendo ottenuto un voto di 110 e lode, o di 110.

Infine, il riepilogo dei tempi impiegati per la laurea e l'abilitazione mostra che circa il 75% degli Ufficiali termina gli studi nel tempo previsto e cioè:

- 7 anni per medicina e chirurgia;
- 6 anni per veterinaria;
- 5/6 per farmacia.

I pochi, ma essenziali dati presentati offrono una chiara testimonianza della bontà dei risultati globali ottenuti dall'Accademia di Sanità Militare Interforze.

Ma, è parimenti confortante il riscontro, altamente positivo che riceviamo dai reparti dell'Esercito, dell'Aeronautica, e della Marina, dove da anni i medici ASMI



trovano impiego in condizioni ambientali anche difficili come nel caso dei servizi sanitari di unità operative e, maggiormente, in situazioni di interventi nell'ambito di missioni internazionali di pace e di soccorso.

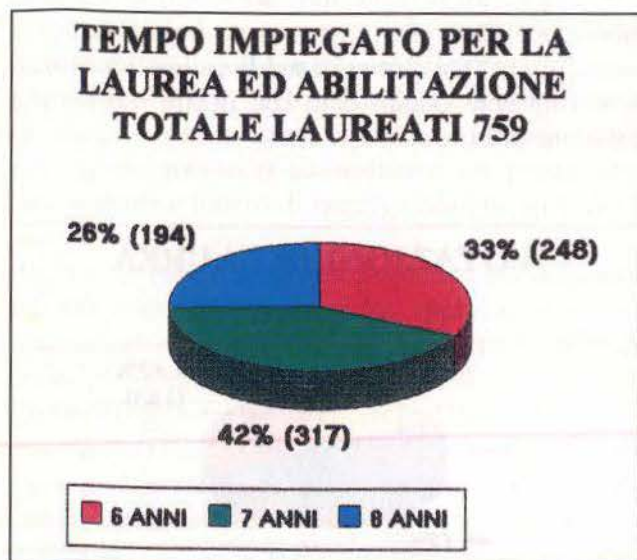


Fig. 5 – Dati statistici accademisti A.S.M.I. – nuclei Esercito, Marina ed Aeronautica – Medicina e Chirurgia.

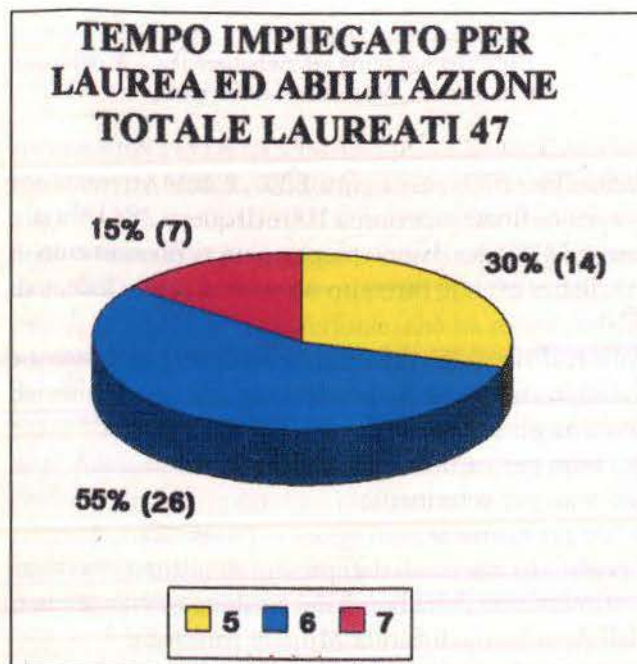


Fig. 6 – Dati statistici accademisti A.S.M.I. – nucleo Esercito – Veterinaria.



Fig. 7 – Dati statistici accademisti A.S.M.I. – nucleo Esercito – Farmacia e C.T.F.

Gli Ufficiali medici formati a Firenze, Livorno e Pinerolo hanno dimostrato e continuano a dimostrare quotidianamente doti di professionalità, impegno, disponibilità e saldezza morale.

Penso di interpretare il pensiero anche dei Comandanti dei Nuclei dell'Esercito e dell'Aeronautica, affermando che l'ASMI sta ben assolvendo il suo compito, producendo Ufficiali medici ben motivati e professionalmente ben preparati e confermandosi pertanto come prezzo indispensabile ed irrinunciabile di alimentazione per il servizio e Corpo Sanitario delle Forze Armate.

A sostegno di questa mia ultima affermazione, vi presento i dati nazionali relativi, anno dopo anno, agli immatricolati ed ai laureati maschi in medicina e chirurgia. La tendenza degli ultimi anni, come effetto del nuovo quadro normativo conseguente all'applicazione del corso di laurea previsto dalla tabella 18, è tale da indicare un assestamento quantitativo dei laureati maschi su livelli sempre più vicini alle esigenze proprie della struttura sanitaria civile.

Ciò significa che, nel prossimo futuro, la forma di alimentazione di medici militari, alternativa a quella dell'ASMI, e cioè attraverso concorsi per Ufficiali medici a nomina diretta, è destinata verosimilmente ad incontrare crescenti difficoltà, fino a non poter essere in tutto od in parte soddisfatta.

Ciò costituisce un ulteriore elemento per la formazione

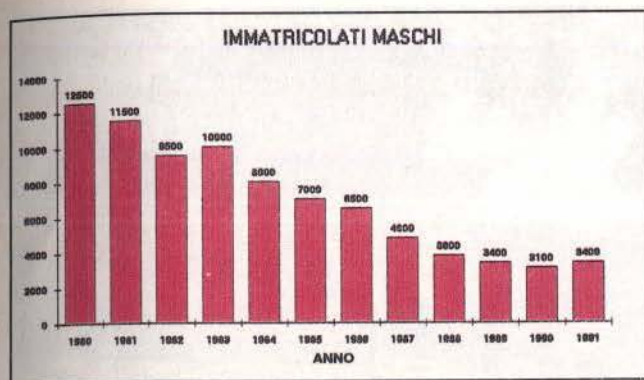


Fig. 8 – Facoltà di medicina.

del personale medico (che, in prospettiva deve spingersi ad oltre un decennio) e suggerisce di mantenere vivo il canale di alimentazione costituito dall'ASMI. Ciò evidentemente in aggiunta alla maggior specificità militare che i medici ASMI presentano rispetto a quelli a Nomina Diretta.

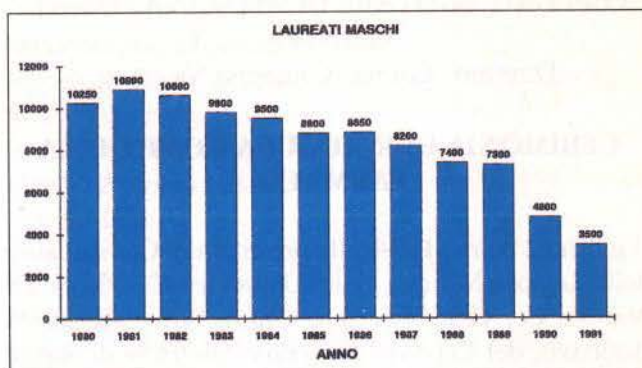


Fig. 9 – Facoltà di medicina.

Successivamente l'Ammiraglio Isp. (MD) Sergio FONTANESI, Capo del Corpo Sanitario della Marina Militare, ha presentato il Prof. Alberto BISETTI che ha tenuto la prolusione accademica di questa cerimonia inaugurale sul tema: "Polmone ed ambiente nella bronchite cronica e nell'enfisema polmonare".



Direttore: Col.me. Giuseppe NICASTRO

Il giorno 2 marzo 1994, alla presenza del Comandante della Regione Militare Nord-Ovest Gen.C.A. Silvio DI NAPOLI, del Gen. Ispettore Chim. farm. Armando ACQUARO, del Capo del Servizio e Direttore di Sanità Magg.Gen.me. Mario FUSCO, del Preside della Facoltà di Farmacia dell'Università di Genova Prof. BIGNARDI e delle numerose autorità militari, religiose, civili ed accademiche, ha avuto luogo, presso l'Ospedale Militare di Medicina Legale di Genova, la cerimonia d'inaugurazione della Farmacia.

La cerimonia ha avuto inizio con l'intervento del Direttore dell'Ospedale Militare, Col.me. NICASTRO Giuseppe, che ha sottolineato l'importanza di questo nuovo servizio che si inquadra nel potenziamento infrastrutturale e funzionale dell'Ospedale Militare di Genova.

A tal fine sono da considerare: la recente apertura del day-Hospital e l'affiancamento delle infermiere volontarie della C.R.I. al personale medico, l'apporto dell'Arma dei Carabinieri, per operare in un contesto di sicurezza, ed inoltre la presenza e l'opera del Cappellano Militare, per una adeguata assistenza spirituale.

Il discorso del Comandante della Regione Militare Nord-Ovest ha posto infine in risalto l'opera di ammodernamento dell'Ente.

Dopo il taglio del nastro tricolore (Fig. 1), si è svolta la visita ai locali del nuovo servizio ed ai vari reparti già operativi dell'Ospedale (Fig. 2).



Fig. 1



Fig. 2

Con la ristrutturazione della Sanità Militare avvenuta nel 1976, l'Ospedale Militare di Genova, che affonda le sue radici in epoca pre-sabauda, (Fig. 3), venne trasformato in Centro Medico Legale e vide chiudere, insieme ad alcuni reparti, anche la farmacia, la cui attuale riapertura è stata voluta dallo Stato Maggiore dell'Esercito e realizzata grazie all'opera del Comando Regione Militare Nord-Ovest. A beneficiare del servizio saranno il 19° Comando Operativo Territoriale della Liguria, il Comando Regione Carabinieri, la Scuola delle Telecomunicazioni delle FF.AA. di Chiavari, il Distretto Militare di Genova, il 72° RGT "Puglie" di Albenga, il 26° RGT "Bergamo" di Diano Castello, il 157° RGT "Liguria" di Novi Ligure. La struttura si aggiunge al nuovo Padiglione Sanitario, inaugurato il 27 aprile 1993, e risponde alla necessità di adeguamento della Sanità Militare alle esigenze della società ed alla tutela delle nuove generazioni.

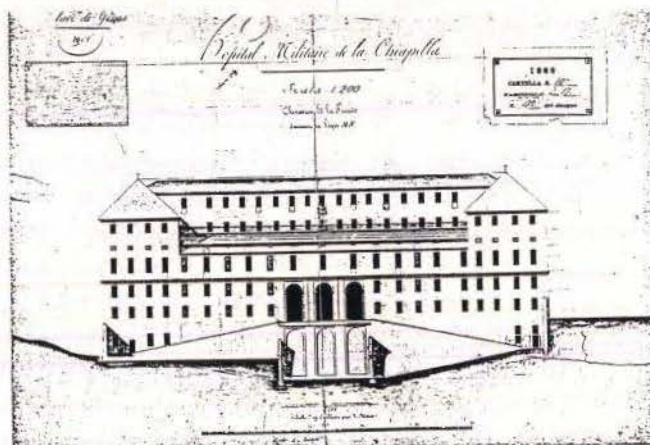


Fig. 3 – Disegno, eseguito nel 1886, dell'antico Ospedale Militare della Chiappella.



## **Corpo Sanitario dell'Esercito**

Magg. Gen.me. CARDARELLI Alberto  
da Comando Regione Militare Sicilia – Palermo  
a Direzione Generale Sanità Militare Roma  
quale Vice Direttore Generale

Col.me. DONVITO Michele  
da Direttore Ospedale Militare Bari  
a Direttore Policlinico Militare Roma

Col.me. COPPOLA Achille  
da Direttore Ospedale Militare Cagliari  
a Direttore Policlinico Militare Padova

Col.me. TANCREDI Pietro  
da Direttore Policlinico Militare Padova  
a Comando Regione Militare Sicilia – Palermo  
quale Direttore di Sanità

Col.me. DI GUGLIELMO Michele  
da Direttore Ospedale Militare Medicina Legale Udine  
a Direttore Ospedale Militare Cagliari

Col.me. MARMO Federico  
da Ospedale Militare Medicina Legale Verona  
a Comando Regione Militare Nord-Est Verona  
quale Vice Direttore di Sanità

## **Corpo Sanitario della Marina Militare**

*Da Capitano di Corvetta (MD)*  
*a Capitano di Fregata (MD)*  
anzianità 1° Gennaio 1993

CESCA Vittorio

anzianità 1° Gennaio 1994

PIETRAFORTE Rosario  
PICCINNI Armando  
BARBIERATO Mauro  
BARTOCCI Giuseppe  
SABATO Fulvio  
SEBASTIO Vincenzo  
COLECCHIA Bruno  
PICARIELLO Antonio

*Da Tenente di Vascello (MD)*  
*a Capitano di Corvetta (MD)*  
anzianità 1° Gennaio 1994

DI PASQUALE Piero

CIRILLO Vincenzo  
DE GIROLAMO Maurizio  
MICHELINI Marco Ercole  
PASCARELLA Francesco  
GUARDUCCI Riccardo  
LUBELLI Antonio Cosimo  
CIACCIA Luigi

*Da Sottotenente di Vascello (MD)*  
*a Tenente di Vascello (MD)*  
anzianità 24 Febbraio 1994

LANZA Gustavo  
FODDAI Carlo

*Da Guardiamarina (MD)*  
*a Sottotenente di Vascello (MD)*  
anzianità 23 Febbraio 1994

ZANGHÌ Francesco  
DI GREGORIO Alberto

*Da Capitano di Corvetta (FM)*  
*a Capitano di Fregata (FM)*  
anzianità 1° Gennaio 1994

PANETTA Antonio

*Da Tenente di Vascello (FM)*  
*a Capitano di Corvetta (FM)*  
anzianità 1° Gennaio 1994

TAURINO Giuseppe

## **Corpo Sanitario Aeronautico**

*Da Colonnello C.S.A.*  
*a Maggior Generale C.S.A.*  
anzianità 1° Gennaio 1994  
CARBONI Manlio

*Da Maggiore C.S.A.*  
*a Tenente Colonnello C.S.A.*  
anzianità 1° Gennaio 1994

FULVIO Sergio  
MURRU Fernando  
CUCCI Domenico  
URBANI Luca  
FARRACE Stefano  
anzianità 25 Gennaio 1994  
FALOMI Marco



## In memoria del Capitano di Vascello (MD) t.o. Prof. Mario Massani



È con animo commosso che diamo notizia della scomparsa del Capitano di Vascello (MD) t.o. Prof. Mario Massani; l'avevamo ascoltato appena qualche settimana fa all'Accademia di Storia dell'Arte Sanitaria, di cui era Vice Presidente, dove aveva tenuto con la consueta e brillante ars oratoria una documentata ed appassionante conferenza sulla storia dell'Ospedale di S. Spirito in Sassia.

Siamo stati colti dunque di sorpresa, addolorati che la sorte ci abbia privati di un uomo di grande cultura, professionalità e ricchezza spirituale.

Tutta la sua vita è stata una esemplificazione di queste doti.

Tornano alla memoria le parole di John Donne "Ogni

morte di uomo mi diminuisce perché io partecipo dell'umanità ..... non mandare mai a chiedere per chi suona la campana: essa suona per te".

Nato a Viterbo l'8.11.1908, dopo la laurea in Medicina aveva vinto il concorso a Tenente Medico nella Regia Marina. Tra le numerose destinazioni di terra e di bordo, sia in patria che all'estero, ricordiamo quella su nave Arborea, all'epoca della campagna di Etiopia, dove ebbe occasione di mettere a frutto la sua esperienza di igienista nella cura delle malattie tropicali.

Durante l'ultimo conflitto fu Capo Servizio Sanitario sulle corazzate Vittorio e Duilio e per il suo comportamento ottenne 2 croci al merito di guerra.

Lasciato il servizio attivo nel 1946, ma sempre fortemente legato all'Istituzione, si dedicò alla professione ricoprendo incarichi prestigiosi e di grande responsabilità: fu Direttore Sanitario degli Ospedali S. Giacomo, S. Filippo, S. Giovanni e S. Camillo e successivamente Sovrintendente Sanitario del Pio Istituto.

Per i suoi meriti professionali e scientifici (rimangono di lui oltre 60 lavori su argomenti di Malattie Infettive, Igiene e Organizzazione Ospedaliera) – venne chiamato a ricoprire l'incarico di membro del Consiglio Superiore di Sanità, tenuto per 9 anni.

Il collocamento in quiescenza gli permise di coltivare tanti interessi anche "esterni" alla medicina: quali ad esempio l'archeologia.

Le sue conferenze tenute in importanti circoli culturali, anche al "Rotary" di cui era stato presidente del Club Roma Sud, erano modelli di chiarezza espositiva, documentate ed approfondite e non disgiunte da sottile humor, che gli veniva da una vita intensamente vissuta.

Rileggendo la sua produzione scientifica, si colgono degli spunti ancora attuali, che possono essere utili per ulteriori ricerche.

Per tutti questi motivi, sarà sempre tra noi non solo come ricordo, ma anche come presenza stimolante.

VINCENZO MARTINES





## GIORNALE DI MEDICINA MILITARE

Periodico bimestrale  
delle Forze Armate Italiane  
a cura della Direzione Generale  
della Sanità Militare

Anno 144° - n. 3  
Maggio-Giugno 1994

**Direttore responsabile**  
Ten. Gen. C.S.A. Pasquale Collarile

**Vice direttori**  
Ten. Gen.me. Mario Di Martino  
Amm. Isp. (MD) Sergio Fontanesi  
Magg. Gen. C.S.A. Antonio Tricarico

**Consiglio di redazione**  
Ten. Gen. medico  
Domenico Mario Monaco  
(Redattore Capo)  
Magg. Gen.me. Claudio De Santis  
C.A. (MD) Cesare Musiari  
C.A. (MD) Vincenzo Martines  
Magg. Gen. C.S.A. Manlio Carboni  
Col. C.S.A. Ottavio Sarlo

**Capo Ufficio Redazione**  
Ten. Col.me. Aristide Maltecca

**Segreteria**  
Mar. Magg. Cesare Conforti  
Maria Chiara Rocchi  
Francesca Amato

**Direzione e Redazione**  
Via S. Stefano Rotondo, 4 - 00184 Roma  
Tel. 4735/7939  
Tel. int. Policlinico Mil. "Celio" n. 6317

**Amministrazione**  
Ufficio Amministrazioni Speciali  
del Ministero Difesa  
Via Marsala, 104 - 00185 Roma

**Stampa**  
Janusa Editrice - Roma  
Via Venezia, 18 - Tel. 486758 - 4824675

**Spedizione**  
in abbonamento postale  
50% Roma

Autorizzazione del Tribunale  
di Roma al n. 11687 del Registro  
della stampa il 27-7-67

Finito di stampare nel luglio 1994

S.M.E. - BIBLIOTECA  
MILITARE CENTRALE  
PERIODICI

SOMMARIO

XVIII/

74

<i>Il 161° Annuale della fondazione del Corpo Sanitario dell'Esercito.....</i>	Pag. 251
<b>Bianchi F.:</b> <i>Urgenze chirurgiche nelle lesioni da armi da fuoco in ambito civile .....</i>	" 253
<b>Gelibter R., Bellentani M.D., Maltecca A.:</b> <i>Il riordino del Servizio Sanitario Nazionale: le linee fondamentali del riordino...</i>	" 270
<b>Tricarico A., Lanza M., Menchella C.:</b> <i>Ricerca e sperimentazione medica in ambito militare: problematiche medico-legali e limitazioni legislative .....</i>	" 274
<b>Gualdi G., Di Biasi C., Stigliano M., Trasimeni G., Iannilli M.:</b> <i>Diagnostica per immagini nella valutazione dei processi espansivi delle cavità nasali e dei seni paranasali.....</i>	" 278
<b>Gualdi G., Stigliano M., Di Biasi C., Iannilli M., D'Agostino A.:</b> <i>Bilancio di estensione dei tumori delle ghiandole salivari: ruolo della RM e della TC .....</i>	" 285
<b>Olori L., Cannavale V., Cucuzza E.:</b> <i>Inquinamento delle acque - Nota II. Significato ambientale degli standards di qualità e tecniche di controllo.....</i>	" 290
<b>Santoni G.:</b> <i>Gli erbicidi: aspetti tattici e tossicologici .....</i>	" 302
<b>Ribatti D., Falvo S., Pandolfini M.:</b> <i>Il carcinoma mammario maschile (CMM): osservazione, considerazioni ed ipotesi di studio su un caso clinico .....</i>	" 308
<b>Moscato S., Lenna G.:</b> <i>La chirurgia miniinvasiva nelle urgenze toraciche.....</i>	" 316
<b>Focosi F., Moschettini R., Macchi A., Carboni A.:</b> <i>La dacrioscintigrafia nello studio della funzionalità lacrimale .....</i>	" 319
<b>Porretta G.C., La Cava A.:</b> <i>Sintesi ed attività biologica di nuovi derivati a struttura Fenil-Azolit-Etanica .....</i>	" 322
<b>Montalto G., Intelisano A.:</b> <i>Le tossicodipendenze in ambito militare: valutazione dei tests di laboratorio eseguiti nel semestre luglio-dicembre 1993 presso la Sezione Tossicologica .....</i>	" 326
<b>De Santis C.:</b> LA PENNA A ZONZO.....	" 331
NOTIZIARIO DI ARTE E CULTURA (a cura di D.M. Monaco)	
<b>Monaco D.M.:</b> <i>Roma-Sisto Quinto .....</i>	" 332



<b>Rocchi M.C.: Moda alla Corte dei Medici: gli abiti restaurati di Cosimo, Eleonora e don Garzia.....</b>	"	340
RECENSIONI DA RIVISTE E GIORNALI .....	"	345
SOMMARI DI RIVISTE MEDICO-MILITARI (a cura di D.M. Monaco) .....	"	348
NOTIZIARIO:		
Congressi.....	"	351
Notizie tecnico-scientifiche .....		
<b>Goglia C.: Carl Gustav Jung – L'analista dell'anima .....</b>	"	353
<b>Filiaci F., Grasso S.: Impiego del Lisozima per via orale nella terapia delle sinusiti acute e subacute .....</b>	"	357
Notizie militari .....	"	360
TRISTIA .....	"	368

## **IL 161° ANNUALE DELLA FONDAZIONE DEL CORPO SANTARIO DELL'ESERCITO**

In occasione del 161° Annuale della fondazione del Corpo Sanitario Militare, il Ministro della Difesa, Cesare PREVITI, ha inviato al Capo di Stato Maggiore dell'Esercito, Bonifazio INCISA DI CAMERANA, il seguente messaggio:

*Il Corpo di Sanità dell'Esercito celebra oggi il 161° anniversario della costituzione. In tutti questi anni, in pace ed in guerra, il personale del Corpo si è prodigato con abnegazione, spirito di sacrificio ed elevata perizia a fianco dei combattenti e nel soccorso alle popolazioni colpite da calamità naturali. Le numerose ricompense sono eloquente testimonianza del valore del Corpo reso possibile anche dal continuo migliorarsi delle sue strutture e della preparazione tecnico-professionale dei suoi quadri. In questo giorno rivolgo al personale del Corpo di Sanità i più fervidi voti augurali. PREVITI Ministro Difesa.*

### **L'ORDINE DEL GIORNO DEL CAPO DI SM DELL'ESERCITO GENERALE BONIFAZIO INCISA DI CAMERANA**

*Fiero della ultrasecolare tradizione di solidarietà umana, il Corpo di Sanità rievoca oggi un nobile passato in cui sacrificio ed abnegazione sono sempre stati fattori preminenti della sua attività.*

*Nell'assolvimento dei compiti istituzionali non ha mai posto limiti al proprio impegno, dividendo con le unità combattenti la buona e l'avversa fortuna, dalla prima Campagna per l'Indipendenza alla Guerra di Liberazione. Ha altresì meritato la riconoscenza sia nazionale sia internazionale per il contributo offerto in occasione di calamità naturali in Italia e delle missioni umanitarie svolte all'estero.*

*Il personale tutto celebra con orgoglio questa ricorrenza, traendone sprone ed auspicio per perseguire ulteriori obiettivi ed acquisire maggiori successi e consensi.*

*L'Esercito guarda con ammirata riconoscenza e viva gratitudine al Corpo di Sanità e formula i più fervidi voti augurali, cui unisco il mio personale saluto.*

Roma, 4 giugno 1994

**IL CAPO DI SM DELL'ESERCITO**  
Generale Bonifazio INCISA DI CAMERANA



## L'ORDINE DEL GIORNO DEL CAPO DEL CORPO DI SANITÀ DELL'ESERCITO GENERALE MARIO DI MARTINO

*Oggi ricorre il 161° Anniversario della Fondazione del Corpo di Sanità dell'Esercito. Puntualmente il 4 giugno di ogni anno si rinnova per noi una celebrazione che rappresenta non soltanto una data da sottolineare con adeguate e opportune cerimonie ma anche, e forse soprattutto, un momento di riflessione su quanto si è fatto e quanto ancora rimane da fare per raggiungere traguardi di qualità.*

*La Sanità Militare, spinta da ideali di solidarietà e fratellanza, ha sempre assolto con spirito di sacrificio e nel miglior modo possibile, sia in pace che in guerra, la sua alta missione volta non solo a tutelare in ogni modo la salute del cittadino alle armi ma anche a soccorrere ed aiutare, in Patria o in terra straniera, l'umanità sofferente.*

*Gli stessi ideali, che guidarono tutti coloro che ci hanno preceduto, sono stati e sono tuttora il nostro solo sostegno in un momento in cui il Servizio, nelle sue componenti migliori, anela ad una trasformazione che dia possibilità di sostanziale rinnovamento a tutte le più importanti strutture sanitarie militari.*

*Confidiamo che gli Organi competenti, nelle sedi adeguate, aggiungano a quegli intramontabili ideali anche un corpo legislativo che ridisegni le funzioni e l'ordinamento della nostra Istituzione per farne un organismo al passo con i tempi.*

*In questa attesa, forzosa ma non passiva, ringrazio tutti per l'impegno profuso, in modo particolare coloro che hanno lavorato e lavorano "fuori area" e formulo fervidi auspici di sempre maggiori fortune per Voi e per la nostra Istituzione.*

*Roma, 4 giugno 1994*

**IL CAPO DEL CORPO**

*Ten. Gen.me. Mario DI MARTINO*

### **Il Magg. Gen. C.S.A. Antonio TRICARICO incaricato delle "funzioni" di Capo del Corpo Sanitario Aeronautico.**



A seguito della nomina del Ten. Gen. C.S.A. Prof. Pasquale COLLARILE a Direttore Generale della Sanità Militare, nel gennaio 1994, le "funzioni" di Capo del Corpo Sanitario Aeronautico sono state conferite, come incarico secondario, al Magg. Gen. C.S.A. Antonio TRICARICO, Capo del V Reparto Ispettorato Logistico, Servizio di Sanità.

Il Gen. TRICARICO, specializzato in neurologia e psicologia, ha ricoperto nella sua carriera numerosi importanti incarichi, tra i quali si ricordano quelli di:

- Direttore della Scuola Militare di Sanità Aeronautica;
- Direttore dell'Istituto Medico-Legale di Napoli;
- Presidente della Commissione Sanitaria d'Appello.

Al Gen. TRICARICO che diviene anche Vice Direttore di questa rivista, i più fervidi auguri di buon lavoro.



## URGENZE CHIRURGICHE NELLE LESIONI DA ARMI DA FUOCO IN AMBITO CIVILE\*

Prof. Dott. F. Bianchi (già primario della Divisione)°

Le ferite da arma da fuoco rappresentano un importante capitolo nella chirurgia di urgenza; gli avvenimenti bellici trascorsi ed attuali, l'aumento della criminalità ai giorni odierni, hanno determinato un notevole aumento di questo tipo di lesioni.

Mi si permetta una personale digressione; il mio primo impatto con questa patologia risale ai lontani anni 1943-1944; in questi anni aiutavo mio padre nella sua difficile opera di medico dei partigiani. Mio padre, durante tutto il conflitto, aveva militato in qualità di maggiore medico di complemento della Regia Marina, prestando la Sua opera nella assistenza e nello studio della patologia respiratoria a favore degli equipaggi dei sommergibili sui quali era imbarcato.

Il Suo lavoro è stato documentato in numerose pubblicazioni uscite sulla prestigiosa rivista "Annali di Medicina navale e coloniale". Dopo l'otto settembre aveva continuato a lavorare come medico, assistendo malati e feriti nella zona nella quale eravamo sfollati; inoltre era stato preso in forza, come medico, da una brigata partigiana.

Date le difficili circostanze, malgrado la mia giovane età (avevo 15 anni) lo seguivo e lo aiutavo nell'assistenza e nelle cure a questi pazienti. I risultati della Sua opera sono stati pubblicati in un lavoro uscito nel 1946.

Dato il Suo orgoglioso attaccamento alla Marina Militare, ritengo giusto ricordarlo oggi in questa sede; per questo Gli dedico queste brevi note, come indegnamente ho cercato di seguire il Suo esempio nella mia vita e nella mia opera di chirurgo.

Voglio premettere alla trattazione dell'argomento che mi è stato affidato alcuni cenni elementari di balistica.

Cominciamo con la definizione di arma da fuoco: essa

è una macchina termodinamica, la quale trasforma l'energia termica, sviluppata da una rapidissima combustione (esplosione), in energia cinetica.

Il rapido sviluppo di grandi quantità di gas prodotte dalla esplosione e convogliate in un condotto rigido (canna dell'arma) determina il rapidissimo movimento di un corpo solido (proiettile) verso un obbiettivo (bersaglio).

Il proiettile arriva perciò sul bersaglio con una determinata energia, la quale può essere calcolata per mezzo di una apposita formula.

La formula che permette di calcolare l'energia cinetica con la quale un proiettile colpisce un bersaglio è:

$$E = 1/2 MV^2$$

dove M = la massa del proiettile e V = la velocità dello stesso in metri al secondo.

Nel sistema di misura europeo MGS la E si esprime in chilogrammetri (KGM); la E si calcola quindi sostituendo al peso della palla la sua massa. La M (massa), perciò, = P (peso) / a (accelerazione di gravità = 9,8 metri al secondo). Così la formula esatta diventa:

$$E \text{ (KGM)} = \frac{\text{peso della palla in grammi} \times 1000 \times V^2}{2 \times 9,8 \times 1000} \text{ (m/sec.)}$$

2

Sul piano pratico ne deriva che la E (energia cinetica) aumenta

- 1) aumentando la massa del proiettile
- 2) o aumentando la sua velocità.

Tanto per fare un esempio pratico, gli U.S.A., sono ricorsi alla prima soluzione nel 1911; in quel lontano anno essi svilupparono una delle più famose pistole automatiche, la Colt 45; questa è stata l'arma di ordinanza delle forze armate U.S.A. fino ai giorni nostri.

Nel 1911 gli U.S.A. erano impegnati in guerra nelle Filippine e i loro soldati erano esposti agli attacchi dei cosiddetti juramentados; fanatici religiosi, in preda spesso a droghe, aggredivano gli americani, ed anche se

\* Atti della sessione autonoma dedicata a: «La chirurgia d'urgenza in ambito militare» tenuta presso l'Accademia Navale di Livorno il 13 novembre 1992 nell'ambito del XXI Congresso Nazionale della Società Italiana di Chirurgia d'urgenza.



colpiti da più proiettili, continuavano il loro disperato assalto fino a colpire o a uccidere l'americano con le loro micidiali scimitarre.

Ciò era dovuto al potere di arresto relativamente troppo debole dell'arma da fianco in dotazione nel momento alle truppe U.S.A.; con un proiettile da 150 grani (= 9 grammi) ed una velocità di 229 metri al secondo, la risultante E di 25 KGM era troppo scarsa per i fanatici juramentados.

La Colt 45 ristabili, per così dire, prontamente gli equilibri; con un proiettile da 15 grammi ed una velocità di 260 metri al secondo si otteneva una E di 50 KMG sufficiente a stendere al suolo i malcapitati bersagli.

Questo concetto di "capacità di arrestare l'avversario" viene definito "Stopping Power" ed integra, per così dire, il concetto di E puro e semplice; se lo "Stopping Power" in



Fig. 1 - Tabella esplicativa del concetto di energia cinetica in rapporto alla velocità ed alla massa. (Dalla rivista "Diana Armi").

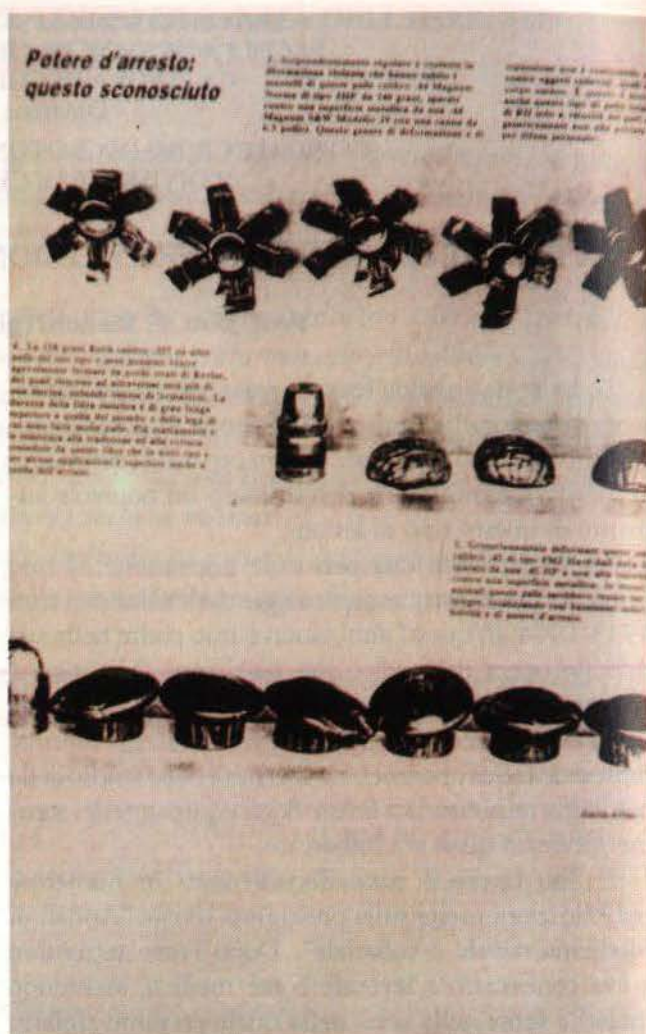


Fig. 2 - Il potere di arresto: vari tipi di deformazione di proiettili (dalla rivista "Diana Armi").

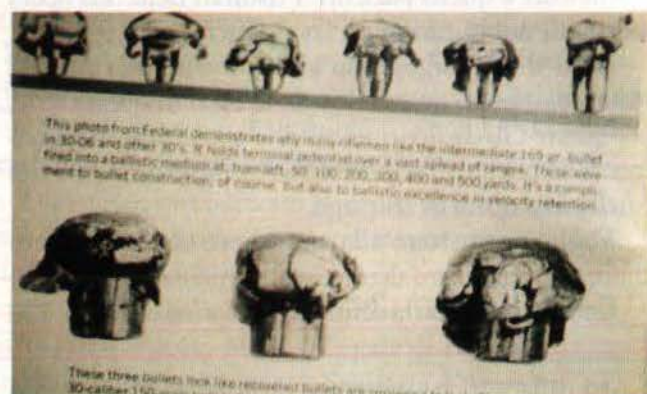


Fig. 3 - Altri esempi di deformazione di proiettili di fucile sparati a distanza varia. (da Warner e Coll. in Handloader's Digest).





Fig. 4 – Altri esempi di deformazione di proiettili; in questa foto si tratta di proiettili per pistola automatica calibro 40. (dalla rivista "Diana Armi").

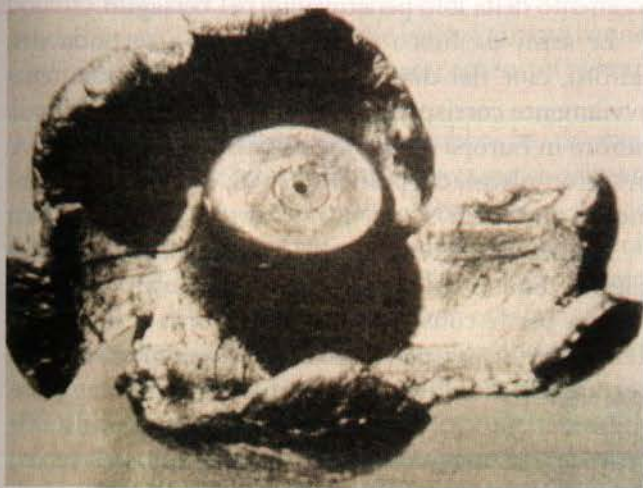


Fig. 5 – Vistosa deformazione di una palla per caccia grossa. (da Warner e coll. in Handloader's Digest).

termini matematici è legato ad  $E$ , ne è parzialmente svincolato perché dipende anche da altri fattori (dimensione e forma del proiettile ecc.) come vedremo.

Attualmente lo "Stopping Power" è integrato da un altro concetto, il cosiddetto "R.I.I." (relative incapacitation index). Questo "R.I.I." prende in considerazione oltre che lo "S.P." anche altri elementi quali la precisione dell'arma, la sua affidabilità e maneggevolezza, oltre che la possibilità di fare centro da parte di un tiratore medio.

"S.P." e "R.I.I." influiscono su quello che è il prodotto finale della operazione di sparo e cioè "la lesività"; in poche parole, la capacità, da parte del binomio arma/cartuc-

cia, di produrre lesione sul corpo umano ed i suoi tessuti.

La balistica terminale (Swan K.G. e Swan R.C.) studia il moto del proiettile nel bersaglio (mentre la balistica interna studia il moto del proiettile nella canna e la balistica esterna studia il moto del proiettile nel tragitto) e, sia pure per approssimazione, permette di stabilire questo concetto di "lesività".

Certamente essa è legata ai concetti sopra definiti ("S.P." e "R.I.I.") ed evidentemente dipende dalla  $E$ ; ma la lesività è essenzialmente legata alla capacità del proiettile di cedere la  $E$  della quale è dotato ai tessuti che attraversa.



Fig. 6 – Il differente effetto, su un blocco di gelatina balistica, di un proiettile normale (in alto) di un proiettile a punta cava (HP) in basso (da Hubner S.F., Tirs de combat, Paris 1980).



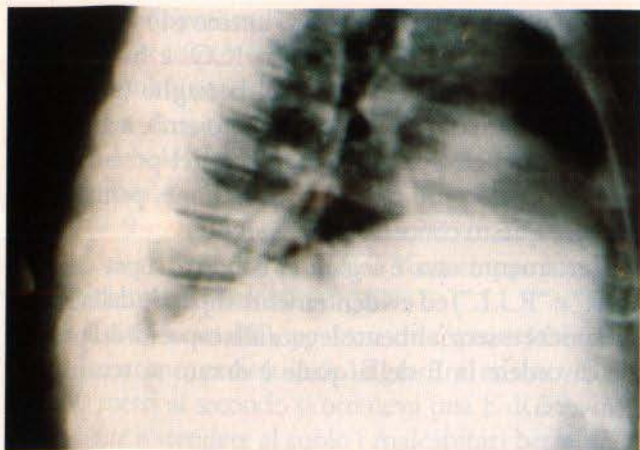


Fig. 7 - Radiografia del torace in proiezione latero-laterale: proiettile di pistola nei muscoli paravertebrali.



Fig. 9 - Radiografia dell'avambraccio; pallini ovunque disseminati.

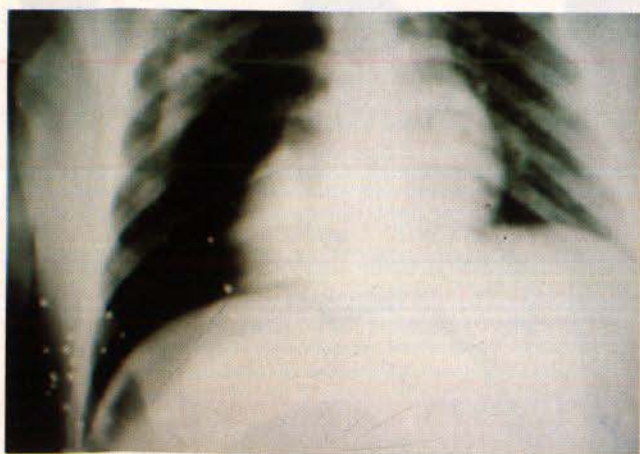


Fig. 8 - Pallini nel torace; per errore tecnico la punta del cuore appare a destra anziché a sinistra come è in realtà.

Grande importanza assume sotto questo aspetto, oltre che la massa del proiettile, la sua forma, la capacità di espandersi o comunque di deformarsi (proiettili HP - a punta piatta o SP - swallow point - a punta cava o molle) come dai recenti lavori di Berlin e Coll., Liden e Coll., Sykes e Coll., Hellerman e Coll., Jourdan e Vicq.

Anche la velocità ha assunto, negli ultimi anni, notevole importanza, per la tendenza che hanno i proiettili di piccolo calibro, spinti ad altissima velocità, a provocare fenomeni di esplosione o comunque di lacerazione dei tessuti che attraversano (Berlin e Coll., Fackler e Coll., Ragsdale e Sohn).

Ciò sarebbe dovuto, secondo Scepanovic e Coll., ad

una diminuzione di stabilità di questi proiettili al momento della loro penetrazione nel bersaglio.

Le armi da fuoco si distinguono a seconda del calibro, cioè del diametro interno della canna (che ovviamente corrisponde al diametro del proiettile; il calibro in Europa si esprime in millimetri; negli USA in sottomultipli del pollice (32, 38, 44, 45 ecc. ovviamente centesimi).

Da notare che oggi nelle forze armate di tutti i paesi si tende a ridurre il calibro delle armi portatili, ciò, sia per le considerazioni fatte sopra a proposito della lesività, sia per la possibilità per il soldato di portare più munizioni e sviluppare così un maggiore volume di fuoco e, non ultimo, per la possibilità di provocare al nemico un maggiore numero di feriti; infatti è più conveniente provocare molti feriti piuttosto che molti morti.

Lo smistamento di questi provoca un disagio ed un impegno modesto, mentre lo smistamento dei feriti richiede una organizzazione logistica e sanitaria molto complessa ed onerosa.

## CLASSIFICAZIONE DELLE ARMI DA FUOCO PORTATILI

Possono essere divise in armi lunghe ed armi corte; in queste ultime possono essere compresi i cosiddetti mitra (più propriamente, pistole mitragliatrici), cioè armi portatili in condizione di sparare proiettili a raffica, vale a dire in rapida successione.

A loro volta le armi da fuoco possono essere distinte



in armi per uso comune ed armi da guerra; possono essere a colpo singolo o a ripetizione; queste ultime possono essere a ripetizione manuale (il rifornimento dell'arma con una successiva cartuccia viene eseguito dal tiratore, il quale aziona manualmente un congegno meccanico), oppure a ripetizione automatica (il rifornimento dell'arma viene eseguito utilizzando la pressione dei gas di sparo – il cosiddetto rinculo).

Le armi per uso comune si distinguono in armi per difesa personale (fucili o pistole), da tiro, da caccia (portatili o fisse – spingarde – non più in uso perché proibite).

Le armi da guerra sono quelle in dotazione alle forze armate dei vari paesi; la legge italiana ne proibisce la detenzione a qualsiasi titolo da parte del privato cittadino. Sul piano pratico la distinzione tra arma da guerra ed arma per uso civile (cosiddetta arma comune da sparo) ha scarso significato; effettivamente sono in commercio armi comuni da sparo della stessa potenza, e, talvolta, di potenza maggiore delle armi da guerra. Non solo, sono in vendita armi già da guerra, che le forze armate hanno cessato di usare e vengono classificate come armi per uso civile.

Attualmente, inoltre, le varie fabbriche di armi hanno studiato piccole modifiche alle cartucce delle armi da guerra (in genere allungando il bossolo) mettendo così in commercio la versione civile dell'arma da guerra. La modifica del bossolo ha lo scopo di impedire la intercambiabilità delle cartucce militari con quelle civili (ed il loro uso in pistole civili). Esistono così in libera vendita pistole calibro 9 Astra, 9 x 17 (il vecchio 9 corto), 9X18, 9X21 (UZI); non sono poi detenibili per uso civile armi calibro 9X19 (o 9 parabellum); analogamente è possibile detenere armi calibro 45 HP e non calibro 45 ACP (arma di ordinanza fino ad ora delle forze armate USA).

Riportiamo in tabella 1 i dati balistici più importanti delle armi portatili più usate.

Poche parole sulle armi a canna liscia; si tratta di fucili da caccia spesso usati anche per azioni criminose, talvolta modificati; oppure di fucili nati appositamente per difesa o per uso di polizia (riot-gun).

Difficile, se non impossibile, descriverne le caratteri-



Fig. 10 – Ricostruzione della arteria radiale e della arteria ulnare, lacerate da pallettoni, al terzo medio dell'avambraccio, mediante interposizione di un segmento di vena cefalica. (in entrambi i vasi).

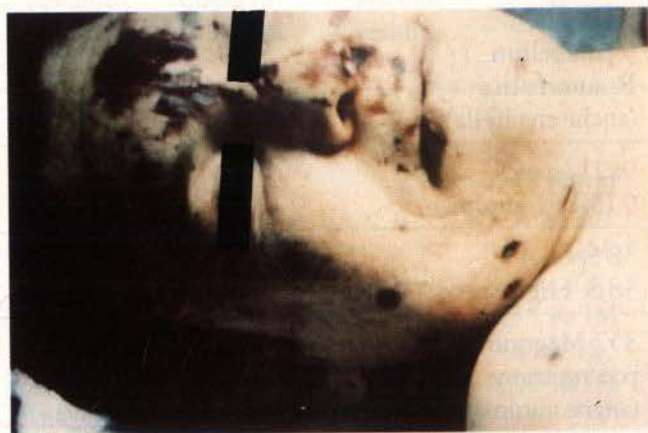


Fig. 11 – Paz. deceduta a seguito di ferite multiple da pallettoni. Effetto dei pallettoni sul volto. (casistica personale).

stiche in maniera particolareggiata, data la varietà delle armi, del loro munizionamento e delle varie ricariche.

Citeremo per termine di confronto i dati relativi al munizionamento per fucile anti riot Beretta calibro 12.

pallettoni	n.	peso gr.	diametro m	rosata	velocità m/s	E-KGM
11/0	9	34,20	8,60	1,10	220	85
7/0	28	39	6,20	1	235	80
4/0	68	35,50	4,50	1,05	250	112
5	240	34	2,90	0,95	230	92
Palla	1	28,30	18,55	–	290	120



Tabella 1 – Dati balistici delle cartucce più usate nelle armi portatili

modello dell'arma	calibro della canna in mm.	in fraz. di pollice	peso del proiettile in grani	in grammi	velocità del P. in f/sec	in m/sec	E in KGM
22 Long rifle	norm. -5,6	22	29	1,9	778	271	6,7
p. automatica							
o a rotazione	H.S.°5,6	22	40	2,6	1279	390	20
	iper 5,6	22	32	2	1493	490	21,3
7,65							
p. automatica	7,65	32	70	4,6	951	290	20
9x17 (380 ACP7							
9 corto	9	38	90	5,8	887	270	21
p. automatica							
9x18							
9 police	9	36	94	6,1	1050	320	36,5
p. automatica							
9x19							
9 Luger o	9	38	123	8	1234	376	54
9 parabellim							
P. automatica							
(anche rivoltella)							
9x21 (sper.)							
9 IMI (p. autom.)	9	38	120	8	1256	382	53,3
38 Special	9	58	125	8,1	1107	337	47,1
38 S. High Speed	9	38	125	8,1	1227	373,9	57,8
357 Magnum		camiciata	158	10,3	1217	371	72,2
p. a rotazione	9	38					
(anche automatica)		a punta cava	158	10,3	1315	401	84,4
10 mm Auto	10,74	42	133	10	1327	404	83,8
(p. automatica)							
40 Auto	11,02	42,3	180	11,6	919	280	46,7
(p. automatica)							
41 Auto	11,03	43,4 sper.	210	13,6	1144	348	84,4
(p. automatica)							
44 Magnum							
(p. a rotazione	11,17	44	200	12,9	1402	427	120
anche automatica)							
45 ACP (Colt 1911)							
(p. automatica	12	45	230	14,9	792	260	51,7
anche a tamburo)							
45 HP	12	45	230	14,9	792	260	51,7
(come sopra)							

(Segue Tab. 1)

modello dell'arma	calibro della canna		peso del proiettile		velocità del P.		E
	in mm.	in fraz. di pollice	in grani	in grammi	in f/sec	in m/sec	
Fucile mod. 91	6,5	25,5	162	10,5	1764	537	154
Winchester n. 1	7,62	30	110	7	1581	482	85
7,62x51 NATO (FAL-MG 42/59)	7,62	308	200	12,9	2371	778	398
5,56x45 NATO	5,56	21,8	62	8	3000	984	385

I dati riportati sono per forza di cose approssimativi; nei manuali consultati spesso manca il dato della distanza dalla bocca alla quale è stata rilevata la V; spesso sono riportati dati relativi a ricariche.

*Tabella 2 – Dati balistici relativi ad alcune cartucce per fucile a canna liscia, calibro 12*

tipo di cartuccia	numero dei p.	diametro dei p. (mm.)	peso di ogni p. della carica	distanza d'impiego	diametro della rosa	velocità residua	E	
pallettoni								
n. 5	240	2,90	g. 0,14	g. 34	m. 20	m. 0,95 (a 20 m.)	230 m/s -id	a m. 2,5 215 KGM a m. 20 92 KGM
n. 4/0	68	4,50	g. 0,52	g. 35,5	m. 25	m. 1,05 (a 25 m.)	250 m/s -id	a m. 2,5 215 KGM a m. 25 112 KGM
n. 7/0	28	6,20	g. 1,39	g. 39	m. 40	m. 1,00 (a 35 m.)	235 m/s -id	a m. 2,5 240 KGM a m. 35 80 KGM
n. 11/0	9	8,60	g. 3,8	g. 34,2	m. 40	m. 1,10 (a 40 m.)	220 m/s -id	a m. 2,5 250 KGM a m. 40 85 KGM
palla	1	18,55	g. 28,3		m. 50	/	290 m/s a 50 m.	a m. 2,5 265 KGM a m. 50 120 KGM

È comunque evidente, dai dati soprariferiti, l'alta lesività di tali armi (Ordog G.J. e Coll.). Non riteniamo inutile questa ampia trattazione balistica in un ambito prettamente medico; la conoscenza della dinamica dell'evento invalidante è senz'altro utile

per l'apprezzamento della lesione (o delle lesioni) e delle varie possibilità di estrinsecazione (Fackler M.L. e Coll., Fur R.X. e Coll., Sykes L.N. e Coll., Hellerman J.J. e Coll., Jourdan P. e Vicq P., Swan K.G. e Coll.).



## PATOLOGIA CHIRURGICA DELLE FERITE DA ARMA DA FUOCO

### Classificazione

secondo la localizzazione:

testa e collo

tronco

arti

secondo l'entità della penetrazione:

di striscio

superficiali

penetranti con lesioni di organi profondi

trapassanti

### Quadro anatomo-clinico generale

Il quadro anatomo – clinico delle ferite da arma da fuoco è dominato dallo shock; questo è legato al trauma, inteso come azione diretta della concussione, cioè della cessione della energia cinetica del proiettile (E) ai tessuti ed all'intero organismo; è legato poi al dolore, più o meno

intenso, a seconda delle sedi colpite; ed è legato poi alla ipovolemia; questa, naturalmente è condizionata, sia dalla perdita di sangue (per lesioni vascolari), sia dai fenomeni collaterali (concussione, dolore e quindi sudorazione, tachipnea, tachicardia etc.).

### Quadri anatomo – clinici locali

#### 1) Testa e collo

fratture craniche

lesioni di organi endocranici

lesioni del massiccio facciale

lesioni del cavo oro-faringeo

lesioni dei grossi vasi del collo.

Nella nostra casistica questa regione risulta interessata in due osservazioni; una trattata con tracheotomia di urgenza per ematoma della regione del collo ed una trattata con tamponamento e trasferimento in reparto ad alta specializzazione per lesione del mascellare. Entrambe con esito favorevole (vedi tabella 3).

Tabella 3 – Schema riassuntivo della nostra casistica

1) Testa e collo				
Numero dei casi	sede e tipo di lesione	organi interessati	trattamento	esito
2	collo	muscoli e vasi cervicali	tracheotomia	guarito
	massiccio facciale	ossa mascellari	tamponamento (trasferito in reparto specialistico)	guarito
2) Tronco				
a) torace				
Numero dei casi	sede e tipo di lesione	organi interessati	trattamento	esito
6	emo e pneumotorace	pareti toraciche	drenaggio transpleurico	guarigione
2	emo e pneumotorace	parenchima polmonare	toracotomia; sutura polmone	guarigione
1	emo e pneumotorace	parenchima polmonare	toracotomia; sutura polmone	guarigione
		arteria polmonare	e arteria polmonare	
1	emo e pneumotorace	parenchima polmonare (gravi lesioni multiple)	pneumonectomia	exitus
Totale 10			mortalità 10% (uno su 10)	
2) Tronco				
b) addome				
Numero dei casi	sede e tipo della lesione	organi interessati	trattamento	esito
1	fianco sinistro emoperitoneo	milza	splenectomia	guarigione

(Segue Tab. 3)

3	ipocondrio Ds	fegato	2 epatorrafie 1 resezione segmentaria	guarigione
3	addome	tenue	1 sutura delle perforazioni 2 resezioni di anse	guarigione
2	addome	colon	2 suture delle perforazioni	1 guarigione 1 exitus
1	addome	milza, tenue e colon in più punti	splenectomia, resezione del colon trasverso, della 1° ansa digiunale e sutura delle perforazioni multiple	exitus
Totale 10			mortalità 20% (due su 10)	
3) Arti				
Numero dei casi	sede e tipo della lesione	organi interessati	trattamento	esito
2	spalla	arteria ascellare	ricostruzione con anastomosi term.-terminale	guarigione
2	braccio	arteria omerale	idem	guarigione
1	avambraccio	arteria radiale e arteria ulnare	ricostruzione dei due vasi con interposizione di vena basilica	guarigione
2	coscia	arteria e vena femorale	1 anastomosi termino- terminale di arteria e vena 1 interposizione di safena per l'arteria sutura della vena	guarigione guarigione
1	ginocchio	arteria e vena poplitea fistola A.V. rottura in 7° giornata con anemia acuta	riparazione-interposizione di safena	guarigione
1	gamba (fucile da caccia a bruciapelo)	arterie tibiali e peroniere	ricostruzione con safena	amputazione
2	natica	tessuti molli	estraz. proiettili	mortalità
Totale 9			1 amputato	
Lesioni pluridistrettuali				
Numero dei casi	sede e tipo della lesione	organi interessati	trattamento	esito
1	ferita passante fianco ds-fianco s	milza, rene sin., colonna, V., rene ds., fegato	splenectomia, riparazione rene sin., nefrectomia ds., epatorrafia	guarigione con esito in paraparesi per lesione midollare
6	ferite torace ipocondrio ds emo pneumotorace	parete toracica; fegato, tenue	drenaggio transpleurico, epatorrafia, sutura ferite tenue	5 guarigioni 1 exitus



1	emitorace ds penetrante in addome emo pneumotorace emoperitoneo	parete toracica fegato vena sovraepatica mediana	drenaggio transpleurico sutura della vena; settoriectomia sin. epatica	guarigione
1	addome	intestino tenue e vena iliaca sin.	ricostruzione della vena iliaca e sutura delle perforazioni	guarigione
Totale 9			mortalità - 1 con paraparesi	

Totale generale: Osservazioni n. 42. Deceduti n. 4 (0,95%); invalidi n. 2 (0,47%).



Fig. 12 - Effetto devastante di una fucilata a pallettoni sul volto.



Fig. 13 - Effetto di una fucilata a pallettoni su un avambraccio. La vittima è stata finita con il calcio del fucile.

## 2) Tronco

### a) torace

emo e pneumotorace  
lesioni grossi vasi mediastinici  
lesioni del cuore  
lesioni dell'esofago  
lesioni polmonari importanti  
lesioni bronchiali

Nella nostra casistica questa regione appare interessata in dieci osservazioni: sei casi di emo e pneumotorace trattati con drenaggio transpleurico; tutti con esito favorevole, quattro casi di lesioni polmonari parenchimali importanti; due trattati con sutura del parenchima, uno, con sutura della arteria polmonare ed uno con pneumonectomia di urgenza (questo ultimo deceduto, gli altri tre con esito favorevole).

### b) addome

organi ipocondriaci (milza, fegato e vie biliari)  
tubo gastroenterico  
organi retroperitoneali  
vasi retroperitoneali  
genitali femminili

### c) colonna vertebrale (e midollo spinale)

Nella nostra casistica questa regione è interessata dieci volte; una lesione della milza trattata con splenectomia, tre del fegato (in due casi epatorrafia; in uno resezione segmentaria atipica), tre ferite del tenue e due del colon trattate con sutura delle perforazioni e resezioni segmentarie di anse (una





Fig. 14 – Il cuore appare come scoppiato per effetto di un colpo di pistola.



Fig. 15 – Effetto di una scarica di pallettoni al dorso.

deceduta), un caso con perforazioni multiple del tenue, del colon e lesione della milza (trattato con splenectomia, resezione del colon trasverso, della 1<sup>a</sup> ansa digiunale e sutura delle numerose perforazioni del colon e del tenue – deceduto).

### 3) Arti (superiore e inferiore)

ossa

vasi

tronchi nervosi

Vogliamo ricordare che l'alta incidenza delle ferite dei vasi nella guerra di Corea e nella guerra del Vietnam ha dato notevole impulso allo sviluppo della chirurgia di questo distretto (Rignault D. e Pailler J.L.).

Abbiamo riscontrato undici osservazioni con lesioni degli arti: due lacerazioni della arteria ascellare, due

lacerazioni della arteria omerale; questi casi sono stati trattati con anastomosi termino-terminale; un caso di lacerazione della arteria radiale e dell'arteria ulnare è stato trattato con ricostruzione dei due vasi mediante interposizione di vena basilica; due casi di lacerazione di arteria e di vena femorale trattati con anastomosi termino-terminale in un caso e con interposizione di safena (per l'arteria) l'altro; un caso di fistola artero-venosa poplitea, con rottura in settima giornata ed anemia acuta gravissima, trattato con interposizione di safena; un caso di spapolamento della gamba con lesione dei tre tronchi vascolari, ricostruiti con interposizione di safena; due proiettili nelle parti molli delle natiche, trattati con estrazione dei proiettili. Tutti questi casi hanno avuto andamento favorevole con restitutio ad integrum delle



Fig. 16 – Il tavolato cranico appare scompaginato da una scarica di pallettoni.



Fig. 17 – Encefalo dilaniato dai pallettoni (in particolare il lobo occipitale).



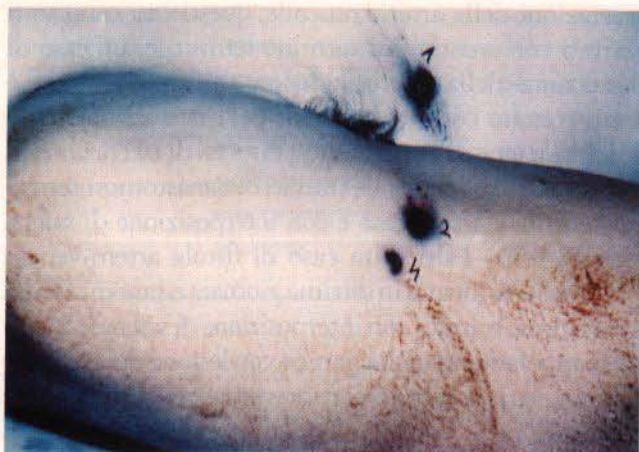


Fig. 18 – Tragitto di un proiettile di pistola attraverso il foro 4 è entrato nel braccio; è uscito dal foro 2 ed è penetrato in torace attraverso il foro 1.

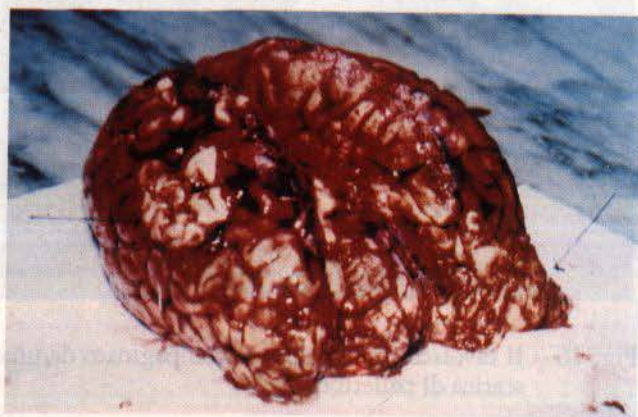


Fig. 19 – Lesioni encefaliche da proiettile di pistola.

parti colpite; solo nella osservazione di spappolamento della gamba dovemmo eseguire amputazione di gamba in settima giornata per insufficienza vascolare.

Nella nostra casistica figurano anche nove osservazioni con interessamento di più organi e distretti, talvolta ad opera di un solo proiettile, spesso ad opera di più proiettili.

1) Ferita passante, dal fianco destro al fianco sinistro con interessamento di: milza, rene sinistro, colonna vertebrale, rene destro, fegato. Trattamento: splenectomia, riparazione rene destro, nefrectomia sinistra, epatorrafia con resezione segmentaria atipica di parenchima; esito favorevole con residua paraparesi da lesione midollare.

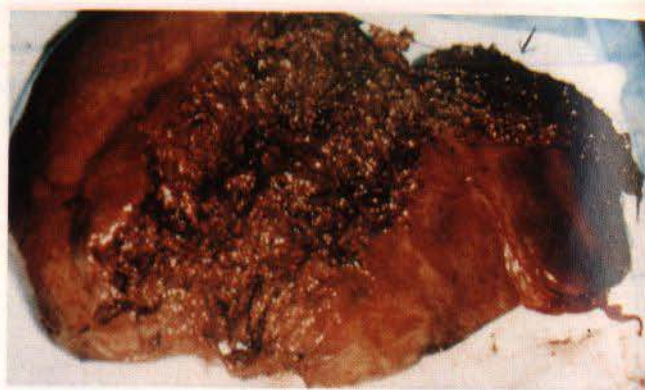


Fig. 20 – Ampia lacerazione epatica da pallettoni.

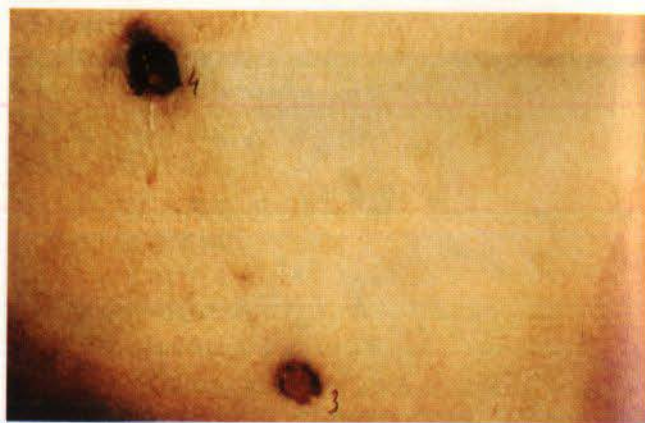


Fig. 21 – Ferita transfossa da proiettile di pistola (foro di entrata contrassegnato con il numero 3; di uscita con il numero 4).



Fig. 22 – Due fucilate a pallettoni al dorso ed al fianco sinistro; da notare il raggrupparsi dei pallettoni in ordine quasi geometrico; all'interno gli effetti sui visceri sono stati devastanti.



2) Sei casi di ferite al torace con emo-pneumotorace ed interessamento di fegato ed intestino. Trattamento: drenaggio transpleurico, sutura intestino e fegato, un caso con esito sfavorevole e cinque con esito favorevole.

3) Una osservazione con ferita all'emitto-  
torace con emo-pneumotorace e grave lesione del fegato. Trattamento: drenaggio transpleurico e settoriectomia epatica sinistra.

4) Un caso con lesioni intestinali multiple e lacerazioni della vena iliaca S. Trattamento: sutura delle perforazioni intestinali e ricostruzione della vena iliaca con patch in safena.

Totale 42 osservazioni dal 1977 al 1991.

Diagnostica

Anamnesi (condizionata da eventuali reticenze)

Esame clinico

Esami di laboratorio

Esame doppler

Esami radiografici

Ecografia

T.A.C.

R.M.N.

L'anamnesi è la base di ogni corretto iter diagnostico, essenziale la conoscenza della situazione di base del paziente; importantissima la conoscenza dell'evento, la ricostruzione della dinamica della sparatoria, onde ricavare il numero dei colpi che ha raggiunto il ferito, la loro traiettoria e quindi il tragitto intra-somatico dei proiettili, ci ricollegiamo a quanto detto prima sulla opportunità di una anche minima cultura balistica del medico, onde valutare meglio queste condizioni.

Dobbiamo rilevare, tuttavia, che l'estrazione sociale (in genere) delle vittime, situazioni contingenti ed altro portano a dichiarazioni poco attendibili da parte del ferito e di eventuali testimoni, o addirittura al totale silenzio.

L'esame clinico è ovviamente importantissimo: Necessario rilevare le condizioni di base del ferito (malattie croniche in atto o pregresse), studiare la situazione dei fori di ingresso e (se presenti) di uscita dei proiettili; interpretare su questa base il tragitto intrasomatico di essi (integrando l'osservazione con i rilievi anamnestici), e quindi quali organi possono essere stati interessati; su questa base può essere programmato l'iter terapeutico: Naturalmente la obiettività del paziente (presenza di emo-pneumotorace, di emoperitoneo, pallore, ecc.) inte-

grerà la situazione diagnostica clinica.

Gli esami di laboratorio confermano o indirizzano il quadro clinico diagnostico; sono poi importantissimi nell'orientare la terapia.

L'esame Doppler è prezioso per lo studio di eventuali lesioni vascolari, soprattutto per la sua facile attuazione ed immediatezza; da considerare la difficoltà di eseguire una angiografia in ambienti periferici poco attrezzati e la impossibilità di eseguirla in tempi immediati.

Gli esami radiografici sono importantissimi; sia per la localizzazione del o dei proiettili (se ritenuti) sia per lo studio dei loro effetti.

Quando possibile, la angiografia permetterà di localizzare con esattezza le lesioni vascolari, e di studiarne le caratteristiche; rara la possibilità di procedere ad embolizzazione terapeutica di dette lesioni (Hollerman J.J. e Coll.).

La ecografia può utilmente integrare la diagnostica per immagini per la sua scarsa invasività, per le nozioni supplementari che ci offre, soprattutto per lo studio dei parenchimi, degli organi profondi ed in genere non radiopachi.

La T.A.C. non può essere certamente considerato un esame di prima istanza; il suo contributo può essere essenziale nel prosieguo del decorso del paziente, nello studio di eventuali complicanze e, quando possibile, ad integrazione degli esami più semplici.

Anche la R.M.N. può integrare gli esami diagnostici sopradetti soprattutto nell'ambito di lesioni del S.N.C.; il suo uso trova limitazioni nel fatto che molti proiettili sono sensibili ai campi elettromagnetici l'intensità di questi campi potrebbe produrre effetti indesiderati o comunque alterazioni delle immagini R.M. (Jourdan P. e Cosnard G., Hollerman J.J. e Coll.).

Non è codificata, dato l'inizio recente del suo uso, ma anche la video laparoscopia potrebbe avere la sua applicazione, quando possibile ed attuabile in tempi brevi.

È facilmente intuibile che non è realistico un protocollo diagnostico diversissime dal punto di vista della gravità sono le condizioni nelle quali il ferito si presenta in Ospedale; moltissimi, tra i casi elencati sono quelli nei quali è stato necessario portare il paziente sul tavolo operatorio, senza neppure praticare una semplice radiografia standard del torace.

Perciò il chirurgo, con la sua esperienza, con il suo senso clinico e con il buon senso, modulerà le indagini diagnostiche a seconda delle esigenze e della necessità del paziente.



## TERAPIA

Riteniamo opportuno distinguere una fase immediata ed una fase urgente; a queste aggiungeremo una terza fase, a distanza nel tempo.

### *Fase immediata*

È necessario combattere lo shock ed evitare che esso divenga irreversibile. È necessario evitare la compromissione delle funzioni vitali: la funzione respiratoria e la funzione circolatoria. In questa opera fondamentale l'azione del medico anestesista - rianimatore; è necessario procedere alla sistemazione di un accesso vascolare; meglio l'incannulamento della vena succlavia per avere poi la possibilità del monitoraggio della pressione venosa e poter immediatamente trasfondere grosse quantità di liquidi e di sangue; può essere necessaria anche l'intubazione. Queste sono naturalmente le premesse per poter portare il paziente sul tavolo operatorio in quella che si può definire la fase urgente.

### *Fase urgente*

In questa fase è necessario ripristinare le funzioni compromesse, riparare o asportare gli organi lesi per evitare le complicanze delle ferite secondo un ordine di urgenza e possibilmente di sterilità: riparare le lesioni vascolari e quelle dei grossi organi paranchimali, le lesioni del tubo gastroenterico (Fackler M.L. e Coll., Walker M.L. e Coll.).

### *Fase terapeutica a distanza nel tempo*

In questa fase si provvede a risolvere i danni ed i postumi a distanza delle ferite, nonché l'attuazione del secondo tempo di un intervento operatorio che talvolta è stato di necessità (per es. un intervento di Hartmann per grave lesione del colon), o le complicanze di tale intervento. Chiara a questo punto l'importanza della chirurgia plastica e riabilitativa (protesi, plastiche cutanee e muscolari, nonché osteotendinee, neurolisi ecc.).

Di importanza relativa l'asportazione del proiettile, a meno di segni chiari ed evidenti di compressione su strutture importanti; è chiaro che non sono giustificati interventi indaginosi e prolungati a tale fine.

Così pure nell'obiettivo di mantenere il più possibile intatta l'integrità del paziente, sarà consigliabile riparare l'organo leso; qualora però tale pratica portasse ad una durata eccessiva dell'intervento, sarà più opportuna la sua asportazione.

È evidente la necessità di una toelette accurata della ferita asportando lembi necrotici, tessuti poco vitali e mortificati dal trauma. Per quanto riguarda le ferite passanti (cosiddette ferite "a setone"), vi era la tendenza fino a poco tempo fa di eseguire l'asportazione in blocco dei tessuti attorno al tramite; questa pratica oggi è meno seguita e, forse meno necessaria. Fackler M.L. e Coll. (1989) hanno eseguito una prova sperimentale sparando su un gruppo di maiali anestetizzati con fucile AK 47; ad alcuni fu eseguita l'escissione in blocco del tessuto attorno al tramite; altri furono trattati con semplice drenaggio e bendaggio della ferita. In entrambi i gruppi (sottoposti allo stesso trattamento antibiotico) vi è stata guarigione negli stessi termini di tempo e di validità delle regioni lese. Lo stesso posso dire per la mia personale esperienza.

Vi sarebbe ora un altro problema, data la giovane età dei soggetti lesi (solitamente), questi potrebbero essere candidati all'espianto per eventuali trapianti di organo; naturale che, una volta messo in atto ciò che è possibile per salvare la vita del paziente, qualora ciò non avvenisse, si tenti di salvare la vitalità degli organi utilizzabili per i trapianti.

Ciò purtroppo non è attuabile, in quanto la legge italiana (non so altrove) vieta la asportazione di organi di cadaveri sottoposti ad indagini di polizia giudiziaria. Poiché siamo di fronte ad una situazione nella quale l'interesse generale (necessità di organi da trapiantare) urta contro l'interesse della giustizia, sarebbe opportuno che la prossima legge sui trapianti di organo prendesse in esame anche questa situazione.

Poiché la situazione di emergenza, nella quale lavoravo, mi ha impedito di raccogliere una documentazione fotografica relativa alla mia casistica (eccetto che in un caso), presento alcune fotografie relative alle autopsie che ho eseguito dall'Aprile 1990 al settembre 1991 (vedi tabella 4).

*Tabella 4 – Dati relativi alla casistica autoptica*

Caso	arma usata	tipo di lesione	causa della morte
1) L.A.	fucile a pallettoni	ferite multiple al collo ed alla testa; lacerazione V. cava alla confluenza delle V. anenime; lesioni encefalo con inondazione ventricolare	paralisi respiratoria da inondazione ventricolare; anemia, acuta
2) F.V.	–	asfissia; bruciato dentro al baule di una auto	
3) V.A.	3 proiettili (pistola?)	2 ferite passanti al torace; 1 passante alla coscia; lesioni al polmone sin., al cuore, alle regioni superiori dell'addome con lesioni intestinali plurime	tamponamento cardiaco da inondazione ventricolare
4) I.D.	fucile a pallettoni	volto, massiccio faciale, fegato, rene sin.	anemia acuta
5) C.A.	fucile a pallettoni (ucciso col cettio del fucile)	avambraccio sin., spalla sin.	frattura cranica e lesione encefalica
6) S.S.	fucile a pallettoni	torace, polmone destro	anemia acuta, inondazione bronchiale
7) I.A.	fucile a pallettoni	orbita ds., encefalo, polmone ds., cuore fegato, stomaco e milza.	anemia acuta, spappolamento cerebrale
8) N.S.	fucile a pallettoni	torace, polmone sn., cuore, polmone ds., braccio sn.	anemia acuta
9) M.M.	fucile a pallettoni	polmone ds., fegato, stomaco, vasi mediastinici	anemia acuta
10) P.G.	fucile a pallettoni	cranio, encefalo	emorragia cerebrale
11) C.V.	proiettili di grosso calibro (9 x 18?)	polmone ds., fegato, milza, colon ds., sigma, surrene ds., tenue	anemia acuta
12) R.C.	fucile a pallettoni	capo, collo, encefalo, torace, vena cava superiore	anemia acuta, paralisi bulbare
13) R.E.	fucile a pallettoni pistola (9 x 18?)	massiccio facciale, volta cranica, base cranica, encefalo, torace, polmone ds., polmone sin.	anemia acuta paralisi bulbare
14) A.T.	proiettili di grosso calibro (9 x 18)	cranio, encefalo, torace, polmone ds., cuore, polmone sn., braccio ds., diaframma, fegato	anemia acuta paralisi bulbare
15) N.C.	proiettili di pistola (7,65)	coscia sin., torace, polmone sn., aorta, polmone ds.	anemia acuta (morte all'ingresso in Osp.)
16) R.A.	proiettili di pistola grosso calibro (9x18)	spalla ds., cranio, volto, collo, base, cranica, encefalo	paralisi bulbare da lesione dei centri enc.



17) P.S.	fucile a pallettoni	addome, milza, tenue colon ds. in più punti (operato, deceduto 15° gg.)	sepsi da peritonite diffusa
18) A.L.	fucile a pallettoni	torace, polmone ds., cuore, aorta, arteria polmonare, vena polm. sn.	anemia acuta
19) B.F.	proiettili di pistola grosso calibro (9x18)	cranio, encefalo (cadavere dato alle fiamme)	paralisi bulbare
20) G.F.	fucile a pallettoni	torace, polmone sn., addome, milza, tenue e colon, arterie e vene iliache, aorta	anemia acuta
21) P.F.	fucile a pallettoni (ascia)	cranio, encefalo, torace, polmone sn., polmone ds., colonna, addome, milza, tenue e colon	anemia acuta, paralisi bulbare
22) C.R.	fucile a pallettoni	torace, polmone sn., cuore, polmone ds., diaframma, milza, colon sn., vasi iliaco-fem. fegato, sigma; tenue	anemia acuta,
23) P.U.	fucile a pallettoni mitra (9x18)	arti, arteria e vena femorali ds., fegato	anemia acuta
24) S.G.	fucile a pallettoni mitra (9x18)	torace, polmone ds., polmone sn., milza, fegato rene ds. e sn., colon e tenue, femore sn.	anemia acuta
25) P.S.	pistola (7,65?)	collo, vasi succlavii, torace, polmone ds.	anemia acuta
26) C.G.	fucile a pallettoni	cranio, encefalo, torace, polmone sn., fegato, milza, rene sn.	anemia acuta
27) V.G.	fucile a pallettoni pistola (calibro?)	collo, torace, polmone ds., cuore, addome, fegato	anemia acuta
28) C.A.	fucile a pallettoni	cranio, encefalo (distrutto), massiccio faciale, trachea, esofago, tiroide, grossi vasi	anemia acuta
29) B.D.	proiettile di pistola (calibro 7,65?)	collo, lacerazione dei grossi vasi del collo, parete toracica sn.	anemia acuta
30) R.S.	fucile a pallettoni	coscia sin. (frattura femore), braccio, ascella sn., vasi ascellari, polmone sn.	anemia acuta

## BIBLIOGRAFIA

- Berlin R.H., Janzon B., Liden E., Nordstrom G., Shantz B., Seeman T., Westling F.: «Terminal behaviour of deforming bullets». J. of Truma, 28, 58-62, (1° suppl.) 1988;
- Berlin R.H., Janzon B., Liden E., Nordstrom G., Shantz B.: «Wound ballistics of Swedish 5,56 mm. assault rifle AK 5». J. Truma, 28, 75-83, (1° suppl.) 1988;
- Choi C.H., Pritchard J., Richard J.: «Path of bullet and injury determined by radiography». Am. J. of Forensic Medicine and Pathology, 11, 244-245, 1990;
- Dyskin E.A., Ozeretskovski V.L., Popov M., Tiurin M.V.: «Wounds from modern small arms and international humanitarian law». Voenno Meditsinskii Zhurnal, 1, 4-9, 1992;
- Fackler M.L., Bellamy R.F., Malinowski J.A.: «The wound profile; illustration of the missile-tissue interaction». J. of Truma, 28, 21-29, (suppl. 1°) 1988;
- Fackler M.L., Breteau J.P., Courbil L.J., Taxit R., Glas J., Fievet J.P.: «Open wound drainage versus wound excision

- in treating the modern assault rifle wound». *Surgery*, 105, 576-584, 1989;
- 7) Fu R.X., Ma Y.Y., Feng T.S., Li M.: «An estimation of the physic characteristics of wounds inflicted by spherical fragments». *J. Truma*, 28, 85-88, (1° suppl.) 1988;
  - 8) Gibbon J.R.: «Treatment of missile injuries of the chest: Belfast experience». *European J. of Cardio-thoracic surgery*, 3, 297-299, 1989;
  - 9) Grahm T.W., Williams F.C.Jr., Harrington T., Spetzle R.P.: «Civilian gunshot wounds to the head: a prospective study». *Neurosurgery*, 27, 696-700, 1990;
  - 10) Hollerman J.J., Fackler M.L., Coldwell D.M., Be Menachem Y.: «Gunshot wounds: 1°) Bullets, ballistics and mechanism of injury – Ajr». *Am. J. of Roentgenology*, 155, 685-690, 1990;
  - 11) Hollerman J.J., Fackler M.L., Coldwell D.M., Be Benachem Y.: «Gunshot wounds: 2°) Radiology – Ajr». *Am. J. of Roentgenology*, 155, 691-702, 1990;
  - 12) Hubner S.F.: «Tirs de combat». *J. Grancher ed. Paris* 1982;
  - 13) Jourdan P., Cosnard G.: «MRI: projectiles, bullets, and counte indications». *J. de Radiologie*, 70, 685-689, 1989;
  - 14) Jourdan P., Vico P.: «The impossible compromise. A propos of a paper on ballistics injuries by messrs». COOPER and RYAN, *J. de Chirurgie*, 128, 59-64, 1991;
  - 15) Leiden E., Berlin R., Janzon B., Schantz B., Seeman T.: «Some observations relating to behind-body armour blunt trauma effects caused by ballistic impact». *J. of Trauma*, 28, 145-148, 1988;
  - 16) Legnitz E., Koops E., Puschel K.: «Death caused by projectile guns: a retrospective analysis of 34 cases in Berlin and Hamburg». *Arch. f. Kriminologie*, 182, 83-93, 1988;
  - 17) Missliwetz J., Wieser I.: «Gunshot wounds of the head in soldiers wearing military helmets: general aspects and experiments and observations on the biomechanics and wound morphology». *Zeitschrift f. Rechtsmedizin*, 102, 41-54, 1989;
  - 18) Onwuachi-Saunders E.C., Lambert D.A., Marchbanks P.A., O'Carroll P.W., Mercy J.A.: «Firearm-related assaults on Los Angeles roadways». *J.A.M.A.*, 262, 2262-2264, 1989;
  - 19) Ordog G.J., Wasserberger J., Balasubramaniam S.: «Shotgun wound ballistics». *J. of Truma*, 28, 624-631, 1988;
  - 20) Pollak S., Wieser I.: «Teeth as an intermediate target; a cause for rapid disintegration of the full metal-jacketed bullets used by military». *Wiener Klinische Wochenschrift*, 100, 729-733, 1988;
  - 21) Pollack S., Missliwetz J., Mortinger H.: «Pistols and revolver as stiking tools». *Arch. f. Kriminalogie*, 184, 30-37, 1989;
  - 22) Pollak S., Linderman A.: «Injury patterns and roentgen findings in gunshot wounds with rare flint ammunition». *Beitr. zur Gerichtrichen Medizin*, 48, 507-518, 1990;
  - 23) Ragsdale B.D., Sohon S.S.: «Comparison of the terminal ballistic of full metal jacket 7,62 mm. M80 (NATO) and 5,56 mm. M193 military bullets: a study in ordnance gelatin». *J. of Forensic Sciences*, 33, 676-696, 1988;
  - 24) Rignault D., Paillet J.L.: «Traumatismes vasculaires des membres». In *Enciclopédie Medico-Chirurgicale*, Ed. Techniques, Paris Chirurgie Vasculaire, 43C25, 1-24, 1979;
  - 25) Scepanovic D., Albreh M., Erdeljan D., Milivojevic V.: «Evaluation of the new type of military bullets and rifling». (Yugoslavia), *J. of Truma*, 28, 68-72, (1° suppl.) 1988;
  - 26) Severance H.W. Jr.: «Assault rifles; definitions, evolutionary history and medical consequences». *J. of Mississippi State Medical Association*, 31, 403-407, 1990;
  - 27) Sykes L.J. Jr., Champion H.R., Fouty W.J.: «Dum-dums, hollow point, end devastators: techniques designed to increase wounding potentials of bullets». *J. of Trauma*, 28, 618-623, 1988;
  - 28) Swan K.G., Swan R.C.: «Principles of ballistics applicable to the threatment of the gunshot wounds». *Surg. Clin. of North America*, 71, 221-239, 1991;
  - 29) Tsuda R., Ito T., Hara M.: «Statistical survey of medico legal activities for the murderous and accidental death (40 cases) by use of fire arms». *Igaku Kenkyu-Acta Medica*, 59, 23-28, 1989;
  - 30) Walker M.L., Pointdexter J.M. Jr., Stovall I.: «Principles of management of shotguns wounds». *Surg. Gynesc. and Obst.*, 170, 97-105, 1990;
  - 31) Warner K., Harris C.E., Grennell D.A., Biell B.: «Bullett and Powder update». In: *Handloader's Digest* edito da Warner K. per la DBI Books Inc., Northfield III 1980.

**NOTA BIBLIOGRAFICA** – *Dalla rivista "DIANA ARMI" sono stati utilizzati numerosi articoli di balistica e di informativa. Non potendo citarli tutti si ringraziano l'Editore e gli Autori che hanno reso possibile questo lavoro.*



## IL RIORDINO DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE: LE LINEE FONDAMENTALI DEL RIORDINO

Ten. Col.me. R. Gelibter\*

M.D. Bellentani\*\*

Ten. Col.me. A. Maltecca\*\*\*

Il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, conclude un lungo ed animato dibattito durato oltre un decennio sul riordino del Servizio Sanitario Nazionale, configurando un nuovo scenario per la sanità in Italia, rispetto a quello delineato con la legge 23 dicembre 1978, n. 833 istitutiva del SSN.

Il modello di servizio sanitario che emerge dal D.Lgs. 502, è essenzialmente quello di un sistema decentrato, che riconosce alla Regione una maggiore autonomia e responsabilità in materia sanitaria, nel rispetto della peculiarità tecnica e organizzativo-gestionale dell'agire sanitario, svincolato finalmente da un momento politico a volte troppo invadente (gli organi rappresentativi comunali rimangono del tutto estranei alla gestione della USL).

L'obiettivo di fondo è quello di recuperare una maggiore qualità ed efficienza delle prestazioni sanitarie, attraverso un sistema di governo della sanità improntato all'imprenditorialità nel suo operato, e un ruolo più attivo e consapevole del cittadino/utente, con l'intento di ampliare l'accesso e la scelta ai servizi ritenuti fondamentali. La scelta del decentramento, in parte connaturale con l'assetto istituzionale della nostra Repubblica che dà ampi poteri all'autonomia regionale, in realtà pone delle difficoltà non indifferenti rispetto al principio ugualmente costituzionale della uniformità della tutela della salute su tutto il territorio nazionale. Infatti il decentramento assicura una maggiore gestibilità e flessibilità del sistema, che può adattarsi alle diverse esigenze territoriali, ma incrementa fortemente la possibilità

che i cittadini siano trattati in maniera diseguale nelle diverse realtà regionali. Lo Stato, a garanzia di questa forte esigenza di equità, ha provveduto a definire i livelli uniformi di assistenza sanitaria, che devono essere garantiti a tutti i cittadini. Tali livelli, per altro già presenti nella normativa nazionale (D.P.R. 24 dicembre 1992), costituiscono parte fondamentale nell'ambito del piano sanitario nazionale. Inoltre l'art. 8, comma 4, del D.Lgs. 502, stabilisce che il Governo definisca i requisiti minimi strutturali, tecnologici ed organizzativi per l'esercizio dell'attività sanitaria, delle strutture pubbliche e private, al fine di garantire un equivalente livello di qualità in tutto il territorio nazionale.

Uno degli aspetti peculiari del profondo cambiamento delineato nel sistema di governo della sanità consiste proprio nel nuovo equilibrio della distribuzione delle competenze tra Stato e Regioni. Allo Stato rimangono, essenzialmente, i compiti istituzionali della pianificazione sanitaria, della verifica dei risultati, del finanziamento del SSN., e numerosi interventi a tutela delle necessità di coordinamento ed equità sul territorio nazionale. Lo strumento principale è la formulazione del piano sanitario nazionale, nel quale sono definiti gli obiettivi fondamentali da conseguire, i livelli uniformi di assistenza sanitaria, in coerenza con le risorse a disposizione, la verifica dei risultati conseguiti in termini di livelli di assistenza effettivamente assicurati ai cittadini rispetto agli obiettivi prefissati e le risorse finanziarie a disposizione.

Al fine di assicurare l'emanazione del piano sanitario nazionale, che finora non era mai stato emanato, malgrado i diversi tentativi ripetutisi nelle diverse legislature, l'adozione del piano è affidata ad un atto governativo, concludendo in tal modo il processo di delegificazione iniziato con la legge n. 595/85. In tal

(\*\*) Funzionario Amministrativo presso il Servizio Centrale Programmazione Sanitaria del Ministero della Sanità.

(\*\*\*) Centro Studi e Ricerche Sanità Esercito.

modo è assicurata anche una maggiore flessibilità, con possibilità di modificarsi nell'ambito dello stesso triennio di vigenza, del principale momento di indirizzo delle attività del Servizio Sanitario Nazionale.

Le Regioni sono chiamate a ridisegnare l'intero assetto organizzativo e gestionale del Servizio sanitario in ambito territoriale. Viene così accentuato il potere programmatico regionale, poiché ad essa spetta la definizione della disciplina legislativa delle USL, su base aziendalistica, la riorganizzazione della rete ospedaliera, i criteri di finanziamento degli enti sanitari. È potestà delle Regioni anche fissare livelli di assistenza superiori a quelli uniformi, con oneri a carico delle stesse. Il ruolo delle Regioni nei confronti delle USL è inoltre garantito dal potere di nomina e revoca del direttore generale, dal ridimensionamento del rapporto tra le USL e gli Enti locali, limitato ora al solo coordinamento delle attività, attraverso il Sindaco o una Conferenza dei sindaci. A tale scelta di "regionalizzazione" corrisponde l'attribuzione delle responsabilità per i risultati conseguiti, sia in termini di qualità delle prestazioni sanitarie, che degli effetti finanziari (con rispondenza degli eventuali disavanzi di gestione degli enti sanitari).

L'aziendalizzazione delle USL e degli ospedali che rispondano ai particolari requisiti previsti dall'art. 4 del D.Lgs. 502, è considerato uno degli aspetti più significativi del rinnovamento in materia di sanità. Il modello di unità sanitaria locale proposto è quello di una azienda, con personalità giuridica, che si muova con le stesse caratteristiche di efficienza e flessibilità dell'impresa privata. È noto come l'efficienza del S.S.N. sia stata sinora ostacolata dalla non chiara configurazione giuridica della USL, oltre che dalle troppo rigide regole di diritto pubblico sul personale, sulla formulazione degli atti, sui controlli della stessa. A garanzia della scelta imprenditoriale è stato definito un unico organo di gestione: il direttore generale, nominato dalla regione tra gli iscritti ad un apposito elenco nazionale, che è libero di scegliere l'organizzazione interna dell'azienda, e che assume in sé i poteri di un manager di un'azienda di media-grande dimensione del settore privato, e le conseguenti responsabilità. L'intento della nomina regionale all'interno di un elenco nazionale, è proprio quello di garantire che il direttore generale abbia i requisiti necessari per gestire un'azienda di forte complessità e dimensione, escludendo, per quanto possibile, l'influenza politica nella scelta. Affiancano

il direttore generale, ma senza rappresentare organi della azienda, il direttore amministrativo e il direttore sanitario (nominati dallo stesso direttore generale) ed il consiglio dei sanitari, che hanno compiti propositivi e di consulenza sulle materie di competenza.

Unico limite della potestà decisionale del direttore generale è l'obbligo di motivare i provvedimenti presi in difformità dai pareri espressi da uno dei suddetti organismi. Si tratta di una regola che, pur giustificata da un intento garantista, mal si concilia con l'obiettivo di massima efficienza e rapidità che sottende la definizione dell'azienda. Altro organo della USL è il collegio dei revisori dei conti, che ha compiti di verifica dell'andamento generale delle attività e di controllo e verifica sulla gestione finanziaria ed economica delle USL.

Altri principio privatistici, ora applicabili alla USL, meritano di essere richiamati: la contabilità analitica, con l'obbligo della chiusura del bilancio in pareggio; la responsabilità, le verifiche, l'applicazione della normativa privatistica al personale dipendente del S.S.N.; come privatistico è lo stesso contratto quinquennale, rinnovabile, del direttore generale e dei direttori amministrativo e sanitario. Tuttavia il nuovo modello di unità sanitaria locale ha altre caratteristiche: si tratta di un'azienda di servizi del tutto peculiare, dato che il prodotto è la tutela della salute della popolazione e che si pone come ente strumentale della Regione (il legame con la Regione si evidenzia dal potere di nomina e di revoca dello stesso direttore generale).

Muta anche l'ambito territoriale delle USL, che deve essere — di norma — quello provinciale, ma anche in questo aspetto compete alle Regioni un certo spazio di autonomia, potendo scegliere un ambito differente, in presenza di condizioni territoriali particolari, in specie delle zone montane, e della densità e distribuzione della popolazione. L'uso di tale autonomia è stato diversamente utilizzato (delle 8 Regioni che attualmente hanno definito gli assetti territoriali delle USL, solo la Regione Lombardia ha ampiamente derogato alla indicazione provinciale, riducendo le USL da 84 a 44).

Per quanto riguarda le aziende ospedaliere, la scelta è di individuare, a livello centrale, gli ospedali che hanno le caratteristiche per essere definiti "di rilievo nazionale e di alta specializzazione", mentre spetta alla Regione la scelta se rendere o meno auto-



nomi altri ospedali, nel quadro della programmazione sanitaria regionale e degli interventi di ristrutturazione della rete ospedaliera. In generale, alle aziende ospedaliere si applicano gli stessi principi ed esse hanno gli stessi organi previsti per le aziende USL, con alcune specificità, che riguardano il modello organizzativo interno di tipo dipartimentale, la composizione del consiglio dei sanitari e l'attribuzione di una quota di risorse che garantisca le spese essenziali dell'azienda ospedaliera. Gli ospedali non costituiti in azienda ospedaliera rimangono presidi della USL, da questa gestiti.

Altro aspetto innovativo del nuovo riordino del SSN è nel modello di erogazione delle prestazioni sanitarie. Il principio fondamentale è la libera concorrenza tra soggetti pubblici e privati che erogano assistenza sanitaria, secondo le regole del mercato. L'intento è il perseguimento ed il recupero della qualità delle prestazioni sanitarie, e della attrattiva del pubblico, anche per le condizioni alberghiere dei servizi. La USL assume la nuova funzione, accanto a quella tradizionale di struttura erogatrice di servizi, di acquisitrice di servizi, ponendosi come struttura intermediaria tra la richiesta e la scelta del cittadino e la fornitura del servizio. Sono ammesse anche gestioni miste pubblico/privato, e altre forme di sperimentazione gestionale. Si tratta di un sistema che richiede diversi presupposti, tra cui la definizione del sistema di tariffazione per prestazione resa e il superamento delle convenzioni (mantenute solo per i medici di medicina generale, i pediatri e per l'assistenza farmaceutica), e l'individuazione nazionale dei requisiti minimi strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi che le strutture sanitarie debbono possedere. Il termine previsto per l'attuazione del nuovo sistema è il 1995.

Anche il modello di finanziamento subisce una radicale modificazione, sradicandosi dal criterio della "spesa storica", che ha creato sperequazioni nelle diverse realtà regionali. Il criterio adottato si basa sulla fissazione di una "quota capitolaria", con riferimento alla popolazione residente, e la previsione di uno strumento di riequilibrio per la mobilità interregionale. Tale sistema, che si aggiunge ai principi aziendalistici sopra accennati, richiede che il nuovo sistema sanitario si fondi su precisi indicatori epidemiologici e clinici, e su un effettivo controllo delle qualità delle prestazioni al cittadino, e non su meri criteri economici.

Definizioni di obiettivi ed indicatori di verifica sono termini che ricorrono più volte nel D.Lgs. 502. In particolare il difficile passaggio economico ha fatto tramontare l'utopia di poter dare tutto a tutti ed ha reso prioritaria l'esigenza, per altro già presente nella legge 833/78, di individuare obiettivi ben definibili. Inoltre la verifica dell'attività assistenziale non può basarsi sulla valutazione della disponibilità dell'offerta dei servizi, ma sulla validità dei risultati in termini di efficienza, efficacia e di equità dell'intervento.

Vengono introdotte varie tipologie di indicatori, essenziali per la valutazione dell'intervento sanitario: indicatori di efficienza e di qualità, indicatori per la verifica gestionale delle attività (con l'analisi dei costi, dei rendimenti e dei risultati, in coordinamento con l'erogazione dei livelli uniformi di assistenza), ed indicatori di qualità dei servizi sanitari, in termini di personalizzazione ed umanizzazione dell'assistenza, diritto di informazione, prestazioni alberghiere, nonché delle attività di prevenzione delle malattie.

Quest'ultimo indicatore porta ad un ulteriore elemento innovativo del D.Lgs. 502; una specifica tutela dei diritti del cittadino, nell'obiettivo di garantire un ruolo più attivo e consapevole degli utenti, e di riequilibrare lo stesso rapporto tra offerta e domanda. Si tratta di un obiettivo che tenta di recuperare l'indubbio ritardo del nostro Paese nel prendere coscienza dell'importanza della informazione corretta, che superi il modello consumistico del servizio sanitario, e che sia più rispondente alle esigenze del cittadino, modulandosi su queste.

È comunque in un momento successivo, quando il sistema troverà forma negli interventi di riordino del servizio sanitario regionale, che potrà seguirsi il percorso delineato, solo per principi, dal D.Lgs. n. 502, sul governo della sanità.

**Riassunto.** — La legge sul riordino del Servizio Sanitario Nazionale conclude un lungo processo di discussione, durato oltre un decennio, durante il quale sono cambiate le stesse condizioni socio-politiche del Paese.

Vengono qui esaminati gli obiettivi ed i principi che ispirano la riforma, i cui principali aspetti sono: una maggiore efficienza gestionale, con apertura al settore privato, e la definizione delle priorità di assistenza sanitaria, da assicurare in modo uniforme sul territorio, nel rispetto delle esigenze di equità e dell'autonomia delle Regioni.

**Résumé.** — La nouvelle loi sur la réorganisation du Service National de Santé conclut un long procès de discussion qui a occupé plus que dix ans, pendant les quels les conditions socio-politiques même du Pays sont changées.

On examine ici les objectifs et les principes de la réformation dont les aspects principaux sont: une plus grande efficacité dans l'administration, en ouvrant la voie aux privés et la définition des priorités, dans l'assistance médicale, qui devra être assurée uniformément sur le territoire, en regard à l'autonomie des Régions.

**Summary.** — The new law concerning the reorganization of the Italian National Health Service is the result of a long process, lasted over ten years, during which the social and political aspects of the country have deeply changed.

A better level of efficiency, definition of priorities and the possibility that private companies may participate and contribute to the national health system are the principles that have inspired the new reform. Furthermore, there is the idea of supplying a standard service all over the national territory in accordance with local regional authorities.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) AA.VV.: «Il riordino del S.s.n.: commenti dall'Europa». In *Mecosan SIPIS*, n. 5/93;
- 2) Attanasio E.: «Obiettivi, metodi e tecniche nella valutazione dell'intervento pubblico in sanità». In *Mecosan, SIPIS*, n. 6/93;

- 3) Burani G.: «Sanità: semplice riordino o vera riforma?». Saronno (VA), (Ed. Monti), 1993;
- 4) Clarich M.: «La società mista a capitale pubblico e privato: un modello possibile nella sanità?». In *Sanità pubblica*, n. 3/92;
- 5) Del Vecchio N., Longo F.: «Gli aspetti rilevanti del D.Lvo 502/92». *Mecosan, SIPIS*, n. 6/93;
- 6) D'Elia L. (a cura di): «Il decreto legislativo per il riordino del Servizio Sanitario Nazionale. Prodromi, riferimenti normativi e problemi applicativi del D.Lvo n. 502 del 30 dicembre 1992». *Ragiusan*, n. 2, Collana "La legge delega", *SIPIS*, 1993;
- 7) Dirindin N.: «La determinazione dei livelli uniformi di assistenza sanitaria: alcune questioni preliminari». In *Mecosan, SIPIS*, n. 4/92;
- 8) Domenighetti G.: «Un grande assente: il paziente consumatore». In *Mecosan, SIPIS*, n. 5/93;
- 9) Gallo C.E.: «Verso un nuovo rapporto convenzionale con il Servizio Sanitario Nazionale». In *Sanità pubblica*, n. 4/93;
- 10) Lamberti G., Maggi F., Rossetti R.: «Il riordino del Servizio Sanitario Nazionale». Milano (Ed. Pirola), 1993;
- 11) Mele E.: «Rapporto di lavoro del direttore generale, del direttore amministrativo e direttore sanitario della USL. La disciplina della dirigenza e il rapporto di lavoro del personale dipendente». Da *Sanità pubblica*, n. 8-9/93;
- 12) Papadia V.: «Il nuovo ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale». In *Sanità pubblica*, n. 6/93.



## **RICERCA E SPERIMENTAZIONE MEDICA IN AMBITO MILITARE: PROBLEMATICHE MEDICO-LEGALI E LIMITAZIONI LEGISLATIVE**

**M. Gen. CSA A. Tricarico    Col. CSA M. Lanza    T.Col. CSA C. Menchella**

La possibilità di eseguire numerosi tests diagnostici su migliaia di soggetti, omogenei per età e sesso, quale si verifica in ambito militare, offre importanti opportunità per l'esecuzione di numerosissime indagini scientifiche.

L'omogeneità del campione per età ed il numero dei soggetti disponibili, provenienti da tutte le aree geografiche del Paese, consentono infatti di verificare la reale distribuzione sul territorio di parametri fisiologici e patologici, con una attendibilità statistica altrimenti assai difficilmente ottenibile.

Trascuriamo volutamente ogni valutazione relativa ai costi delle indagini (sebbene doverosa per una compiuta disamina della materia, che sarà comunque svolta in altra sede) ed all'effettivo interesse dell'Amministrazione Militare per tali dati, in considerazione del possibile risvolto di utilità sociale e di prestigio che può derivare da tale attività di ricerca per le istituzioni della F.A..

Nostro intendimento in questa sede è soltanto quello di sottolineare come occorra valutare con la massima attenzione il tipo di indagini teoricamente praticabili, tenendo sempre presente il contesto in cui queste vengono svolte ed il motivo per cui i visitandi hanno dato il proprio consenso all'esecuzione di atti medici sulla loro persona, il tutto in assenza di finalità terapeutiche.

L'inevitabile subordinazione del ricercatore con le stellette alle superiori Autorità gerarchiche, se da un lato ne favorisce e ne stimola l'iniziativa, spesso determina l'insorgere di ostacoli dovuti al rispetto di normative e regole che, non studiate certo per adattarsi alle esigenze della ricerca, costringono questa a modellarsi spesso su di esse.

È a questa difficoltà di adattamento che il presente studio ha dedicato alcune osservazioni e proposte, al

fine di evitare il più possibile lo stridere delle finalità e modalità della ricerca medica con le regole e le normative che delineano la vita del militare.

È opportuno sottolineare subito come il contesto nel quale avvengono le visite è infatti una struttura sanitaria militare, i cui medici sono "ufficiali medici" e, in quanto tali, vincolati da una serie di norme comportamentali derivanti da specifiche disposizioni di legge.

Il consenso che i candidati prestano all'effettuazione delle indagini diagnostiche, inoltre, è ovviamente limitato a procedure che non comportino rischi prevedibili di danno alla salute, considerato lo scopo non terapeutico degli accertamenti cui sono sottoposti.

### **PROBLEMATICHE CONNESSE AL CONSENSO DEI MILITARI**

L'articolo 32 della Costituzione della Repubblica Italiana stabilisce che nessuno può essere sottoposto a trattamento sanitario, se non per disposizione di legge, e che la legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

Il valore cogente del consenso è ancor più sottolineato, in tema di sperimentazione clinica, dagli accordi internazionali, a partire dal Codice di Norimberga (1949) e, quindi, dalla Dichiarazione di Helsinki (1964), successivamente riveduta a Tokio (1975), Venezia (1983) e Hong Kong (1989). Tali direttive sono state pienamente recepite dal Codice italiano di deontologia medica il quale stabilisce che: "La ricerca biomedica e la sperimentazione sull'uomo devono ispirarsi in ogni caso all'inderogabile principio dell'inviolabilità dell'integrità psicofisica e della

vita del soggetto in esperimento; esse sono subordinate al consenso dell'interessato, che deve essere, se possibile, espresso per iscritto liberamente e consapevolmente..." (art. 49).

Il consenso validamente espresso deve essere pertanto libero e informato, oltre che, ovviamente, lecito e quindi non in contrasto con l'articolo 5 del codice civile, il quale vieta gli atti di disponibilità del proprio corpo qualora comportino una diminuzione permanente della integrità fisica.

A proposito delle modalità di ottenimento del consenso deve essere tenuto conto anche del D.M. 27.4.1992 pubblicato sul Supplemento Ordinario alla G.U. n. 139 del 15.6.1992.

Con tale decreto il Ministero della Sanità ha recepito in pieno la direttiva 91/507/CEE la quale ha introdotto l'obbligo dell'esecuzione di tutti gli studi clinici secondo le norme stabilite nella nota della CEE del luglio 1990: "Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community".

Tale decreto, vincolante per la definizione delle procedure richieste per presentare domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, costituisce in ogni caso un obbligato parametro di riferimento per l'individuazione delle norme di buona pratica clinica. In particolare esso stabilisce che tutti coloro che sono coinvolti in ricerche sugli esseri umani devono conoscere e osservare la Dichiarazione di Helsinki. Le informazioni relative allo studio devono essere fornite sia a voce che per iscritto. Pertanto la garanzia che il consenso sia "informato" dovrebbe essere ottenuta stilando un testo dove siano dettagliatamente riportati tutti i particolari dello studio (scopi, modalità di esecuzione, inconvenienti, possibili rischi ecc.), il quale dovrà essere illustrato dallo sperimentatore all'interessato, che poi esprimerà in forma scritta la propria adesione all'iniziativa.

Il soggetto inoltre deve avere accesso a tutte le informazioni relative alle procedure di risarcimento e trattamento nel caso di eventuali danni derivanti dalla sua partecipazione allo studio. Ciò costituisce una ulteriore difficoltà, come vedremo in seguito.

È il caso di sottolineare inoltre come il codice deontologico stabilisce anche che: "In soggetti sani non è attuabile alcuna sperimentazione allorché ne possa derivare un danno anche transitorio alla salute. Il consenso non ha in tale evenienza validità alcuna costituendo, la salute, un bene non disponibile. La

sperimentazione stessa in particolare non può essere esperita su soggetti minori, su infermi di mente e su soggetti che versino in condizioni di soggezione, prigionieri comuni, politici o di guerra, o dietro compenso di qualsiasi natura" (art. 51).

A tal proposito appare evidente come il dovere di informare sia tanto più rigoroso qualora la sperimentazione non abbia finalità terapeutiche, ma si colleghi all'attività sperimentale o di ricerca.

L'informazione inoltre deve essere ancor più accurata e scrupolosa qualora le operazioni di ricerca si svolgano in ambito militare, in quanto è legittimo chiedersi se davvero non possa versare in condizione di soggezione psicologica un candidato in sede di concorso, o un allievo ancora in fase di addestramento, nei confronti dell'ufficiale medico ricercatore.

Va inoltre evidenziato come per il medico informare il paziente non sia soltanto un dovere deontologico, ma costituisca anche un preciso obbligo giuridico. Giova a tal proposito ricordare che la recente giurisprudenza attribuisce notevole importanza al consenso informato sia in campo civile che penale. La sua inosservanza o insufficienza può comportare responsabilità del medico, a titolo di dolo, per i reati di violenza privata, lesione personale, e persino, in caso di morte, omicidio preterintenzionale.

Come si vede la particolare reciproca posizione del ricercatore, che riveste il ruolo di ufficiale medico, e del "paziente", che sia candidato in un concorso o allievo, impone la massima cautela.

Non si può negare che, anche nel caso in cui si prestì la massima attenzione ad ottenere un consenso "informato", resta sempre, nel rapporto tra i due soggetti della sperimentazione, il dubbio legittimo che sussista comunque un possibile elemento di coercizione psicologica, il quale fa ritenere improbabile che il consenso sia completamente "libero".

Di fronte alla richiesta di partecipare ad uno studio è inevitabile che nel "paziente" possa nascere il timore di contrariare, con un rifiuto, colui che rappresenta l'Amministrazione e che pertanto il "paziente" stesso si senta in qualche modo obbligato ad accettare.

In effetti, indagini svolte su soggetti che avevano partecipato a sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che il timore di dispiacere al curante, o comunque la fiducia nelle proposte da questi provenienti, avevano costituito un fattore determinante nell'accettazione a partecipare in un numero molto elevato di casi, mentre la reale comprensione dello studio era scarsa o comunque



aveva pesato assai poco sulla decisione.

Resta incontrovertibile quindi che, nell'ottenimento di un valido consenso informato, un corretto e trasparente rapporto tra paziente e medico sperimentatore rimanga l'elemento basilare.

Considerata la estrema rilevanza dell'elemento "libertà" e le perplessità sopra esposte sulla sua reale esistenza nel contesto di cui ci occupiamo, devono, a maggior ragione, essere poste la massima attenzione e cautela nel valutare l'opportunità di eseguire indagini in ambiente militare qualora comportino l'accettazione inevitabile di un qualunque fattore di rischio.

Va infine sottolineato come la Dichiarazione di Helsinki abbia introdotto il principio della opportunità di una garanzia esterna aggiuntiva al rapporto deontologico diretto tra paziente e medico, prevedendo la costituzione di un comitato indipendente, al quale spetta il compito di esaminare il protocollo dello studio e di fornire eventualmente commenti e suggerimenti allo sperimentatore. I comitati etici costituiscono appunto tale garanzia esterna, pubblica, che è data da un terzo attore imparziale, che si faccia espressione e garante del consenso della società e del comportamento del medico.

Questa esigenza è avvertibile tanto più intensamente nel momento in cui il rapporto tra medico e paziente assume finalità di interesse generale che trascurano i vantaggi del singolo.

Il citato D.M. 27.4.92, nel recepire integralmente la direttiva n. 91/507/CEE, stabilisce che "L'integrità personale e il benessere di soggetti coinvolti in uno studio è responsabilità primaria dello sperimentatore in rapporto allo studio; ma una garanzia indipendente che i soggetti sono tutelati è fornita da un comitato etico e dal consenso informato liberamente ottenuto". Gli sperimentatori (e gli eventuali sponsor) devono richiedere il parere del Comitato etico competente riguardo alla adeguatezza del protocollo di studio e dei materiali e metodi che verranno utilizzati per ottenere e documentare il consenso informato da parte dei soggetti.

Si auspica pertanto che ogni studio sperimentale, avviato in ambito militare, venga sottoposto alla preventiva approvazione dei Comitati etici già attivi sul territorio nazionale, o, qualora nello studio vi siano elementi che possano configurare il segreto militare, almeno da una Commissione di tecnici la cui composizione potrebbe essere stabilita direttamente dalla competente Autorità militare.

## OBBLIGHI DERIVANTI ALL'UFFICIALE MEDICO RICERCATORE DAL SUO PARTICOLARE STATUS DI PUBBLICO UFFICIALE

Si sono presi in esame i limiti e i dubbi sul rispetto dell'art. 622 C.P. da parte del medico militare, in rapporto sia a quanto stabilito nel medesimo C.P. circa l'omissione di atti d'ufficio, come pure a quanto sancito dalla normativa militare riguardo all'obbligo della trasmissione al proprio Comandante di Corpo di ogni notizia che possa essere utile al buon andamento del servizio. Se, in altre parole, l'interesse del singolo deve prevalere in ogni caso, o se debba invece essere subordinato a quello della collettività e dell'Organizzazione militare.

Il criterio generale di riservatezza che viene applicato alle ricerche scientifiche circa l'identità delle persone coinvolte in uno studio non può essere adottato nel caso in cui il ricercatore sia un Ufficiale medico che opera all'interno di una struttura militare.

E infatti non può legittimamente operare in tale veste se non per i fini istituzionali, che sono quelli rappresentati in primo luogo dal generale interesse dell'Amministrazione.

Egli pertanto non è semplicemente un libero esercente la professione medica, vincolato al segreto professionale (art. 622 C.P.), ma un pubblico ufficiale e come tale obbligato al rispetto dei doveri di civile e penale rilevanza connessi al proprio status.

E poiché da ogni atto medico in campo militare deve scaturire un provvedimento medico-legale, l'Ufficiale medico che intendesse essere vincolato al solo art. 622 C.P. incorrerebbe nella violazione dell'art. 328 C.P. che punisce l'omissione o il rifiuto di atti d'ufficio.

Tali atti dovuti sono configurabili, nel caso specifico, nell'adozione di un eventuale provvedimento medico-legale (qualora le risultanze del test inducano dubbi sulla idoneità al servizio militare incondizionato dell'esaminando) e nel dovere di trasmettere al proprio Comandante di Corpo tutte quelle notizie, anche di carattere medico, che abbiano attinenza col buon andamento del servizio.

È appena il caso di sottolineare che anche di ciò deve essere data adeguata informazione agli esaminandi, altrimenti il consenso eventualmente ottenuto non potrebbe essere considerato "informato".

Riteniamo opportuno infine concludere con una riflessione relativa alla possibilità che, a seguito di indagini che comportano una certa percentuale di rischio, un militare riporti una menomazione permanente dell'integrità fisica.

In tal caso risulterebbe assai delicata la posizione della stessa Amministrazione Militare; dubbia sarebbe infatti la possibilità di riconoscere al soggetto leso benefici quali l'equo indennizzo e la pensione privilegiata, stante la difficile ravvisabilità di una finalità di servizio nell'evento che ha prodotto il danno.

Le azioni compiute da un militare, infatti, che hanno una finalità di servizio, caratteristica indispensabile perché si possa riconoscere indennizzabile il danno ricevuto, sono quelle connesse ai compiti previsti dal suo status di militare genericamente inteso (esecuzione di un ordine ad es.) ed a quelli relativi allo specifico settore operativo cui è assegnato il soggetto. Pertanto la richiesta eventuale del consenso dimostra la estraneità, di quanto richiesto, a quelle azioni ora descritte che hanno una sicura finalità di servizio; se così non fosse la richiesta del consenso sarebbe sostituita da un puro e semplice ordine di servizio.

L'impossibilità di poter riconoscere l'eventuale danno, riportato dal militare, come dipendente da causa di servizio, non esimerebbe però l'Amministrazione dalle proprie responsabilità per aver causato un danno ingiusto, innescando un contenzioso difficilmente gestibile.

A nostro parere queste ultime considerazioni non possono che rafforzare ulteriormente la convinzione che, ferma restando la necessità di una estrema correttezza, e vorremmo dire "sensibilità", nella richiesta del consenso, stante il particolare rapporto che lega l'Ufficiale medico a allievi o candidati, deve assolutamente essere accantonata ogni ipotesi di indagini che possa comportare una sia pur minima quota di rischio prevedibile.

**Riassunto.** – Gli Autori esaminano le importanti opportunità di ricerca e sperimentazione medica in ambito militare approfondendo in particolare i delicati aspetti connessi alla problematica del consenso ed allo status di pubblico ufficiale del medico militare.

**Résumé.** – Les Auteurs examinent les opportunités de recherche et d'expérimentation dans le milieu militaire en approfondissant particulièrement les aspects délicats liés aux problèmes du consentement et, d'autre part, au "status" du médecin-officier.

**Summary.** – The Authors examine the opportunities of research and experimenting in the military environment, particularly going deep into the delicate aspects linked up with the agreement and, on the other hand, with the "status" of the medical officer.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Barber B.: «The ethics of experimentation». *Scientific American*, 234: 25-31, 1976;
- 2) Barni M.: «La sperimentazione sull'uomo nei suoi aspetti medico-legali». *Riv. EMPAS*, 1, 1964;
- 3) Beauchamp T.L.: «Contemporary issues in bioethics». Walters L.R. E.D.S.;
- 4) Bompiani A.: «La sperimentazione clinica dei farmaci: stato attuale del problema normativo e proposte di riforma». *Medicina e morale*, 32: 95-34, 1982;
- 5) Cattorini P.: «Comitati di Bioetica e sperimentazione clinico-farmacologica». In AA.VV.: «I comitati di bioetica». Roma; Orizzonte Medico, 197-217, 1990;
- 6) Codice Civile e Codice Penale;
- 7) Codice di Deontologia Medica;
- 8) Decreto legislativo n. 116/92. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 40 – Serie generale, pp. 5/25 (18.2.1992);
- 9) Direttiva del Consiglio delle Comunità Europee n. 86/609/CEE. Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee n. L 358, pp. 1-28 (18.2.1986);
- 10) Ghetti V. (a cura di): «Etica della ricerca biomedica». Milano; Angeli, 1991;
- 11) Mazur D.J.: «What should patients be told prior to a medical procedure? Ethical and legal perspectives on medical informed consent». *AM. J. Medicine*, 81: 1051-1054, 1986;
- 12) Mordacci R.: «Disponibilità e disposizione. Riflessioni etiche sulla partecipazione di volontari sani alla ricerca biomedica». *Medicina e morale*, 4: 586-611, 1991;
- 13) Perico G.: «La sperimentazione sull'uomo». *Aggiornamenti sociali*, 34: 651-664, 1983;
- 14) Reich W.T., E.D.: «Encyclopedia of bioethics». New York; free press, voci "Human experimentation", e "Research biomedical", 1978;
- 15) Silvestri N.: «La sperimentazione sull'uomo». Padova; Liviana 1990.



## DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NELLA VALUTAZIONE DEI PROCESSI ESPANSIVI DELLE CAVITÀ NASALI E DEI SENI PARANASALI

G. Gualdi   C. Di Biasi   M. Stigliano   G. Trasimeni   M. Iannilli

I carcinomi delle cavità nasali e dei seni paranasali sono rari. Nonostante la bassa incidenza sono molto pericolosi in quanto a prognosi molto negativa per la difficoltà di porre diagnosi precocemente e la riluttanza dei chirurghi a ricorrere a trattamenti aggressivi nel timore di provocare gravi deformità, disfunzioni e malattie prolungate.

Inoltre la complessità anatomica della regione spesso limita l'estensione della resezione chirurgica e determina complicanze non volute dopo terapia radiante.

I progressi della diagnostica per immagini hanno consentito una migliore definizione e stadiazione delle neoplasie di questa regione consentendo di acquisire accurate informazioni utili alla pianificazione del trattamento terapeutico.

Il radiologo deve essere consapevole dell'area critica di estensione del tumore; tale elemento determinerà infatti la scelta dell'approccio chirurgico o radioterapico. Queste aree includono ogni estensione tumorale al pavimento della fossa cranica anteriore e media, la fossa pterigopalatina, le orbite ed il palato.

In più, a causa della contiguità dei vari seni paranasali tra loro e della loro libera comunicazione attraverso la fossa nasale, i tumori possono espandersi con facilità da un seno all'altro.

I primi linfonodi drenanti i seni paranasali e la volta nasale sono quelli retrofaringei; questi linfonodi e le vie linfatiche che conducono a loro sono frequentemente obliterate in molti adulti a causa di ripetute infezioni. Per questo sono più frequentemente coinvolte dal tumore le seconde stazioni linfonodali e cioè i linfonodi giugulari interni superiori ed i sottomandibolari (15% dei pazienti).

La distinzione del tumore dal tessuto infiammatorio adiacente rimane uno dei maggiori problemi del radiologo nella definizione dell'estensione tumorale. Benché i diversi valori di densità della TC possano

permettere una distinzione, una differenziazione più accurata di solito può essere raggiunta solo nelle scansioni TC dopo contrasto.

Persino in questi casi il sovrapporsi dei valori di attenuazione del tumore e del tessuto infiammatorio spesso pone seri dubbi sulla definizione dei limiti reali della neoplasia.

A questo riguardo si sono rilevati utili le sequenze RM T2 pesate.

Siccome le reazioni infiammatorie e le secrezioni sono caratterizzate da un alto contenuto in acqua, esse presentano un alto segnale in T2. Circa il 95% dei tumori dei seni sono tumori ad alta cellularità ed hanno una intensità di segnale intermedia in T2.

Di solito solo il tipo ghiandolare, i tumori delle ghiandole salivari minori ed il non frequente schwannoma di tipo cistico hanno un sufficiente contenuto in acqua da produrre un alto segnale in T2.

Quando il tumore diviene abbastanza grande da interessare l'osso adiacente, il tipo di coinvolgimento dell'osso può suggerire un particolare tipo istologico.

È possibile infatti distinguere in base alle immagini le forme destruenti da quelle rimodellanti l'osso.

Se l'osso è distrutto in modo aggressivo così da ridurre a piccoli frammenti le pareti e la volta del seno, è probabile che si tratti di un carcinoma a cellule squamose.

Le metastasi da polmone e mammella fanno parte di questo gruppo di tumori così come alcuni sarcomi ed alcune rare lesioni come l'istiocitoma fibroso.

La maggior parte dei sarcomi dei seni nasali determinano rimodellamento osseo piuttosto che distruzione; questo rimodellamento si osserva anche nel mucocele, nei polipi, nel papilloma invertito, ed in lesioni poco comuni come quelle delle ghiandole salivari inferiori, il plasmocitoma extramidollare, il linfoma, l'estesioneuroblastoma e l'emangiopericitoma.

Sulla base del comportamento del tumore nei confronti dell'osso il radiologo può ipotizzare una diagnosi istologica. Nel caso in cui il comportamento del tumore nei confronti dell'osso non corrisponde a quello presumibile sulla base del risultato istologico, il radiologo dovrebbe chiedere un secondo campione biotico per il microscopio elettronico.

Ogni variazione di densità ossea dovrebbe essere descritta, dal momento che la reazione sclerotica dell'osso non è comune nei tumori dei seni. Più spesso addensamenti ossei nello scheletro facciale riflettono la presenza di processi infiammatori cronici come nelle sinusiti croniche batteriche. Tuttavia, se associate ad aree focali di erosione o rimodellamento osseo, questi cambiamenti dovrebbero suggerire un'infezione più aggressiva come nella malattia fungina o granulomatosa.

I tumori che determinano reazione sclerotica dell'osso dei seni paranasali sono rari: questo tipo di reazione ossea è stata associata con carcinomi anaplastici, linfopiteliomi ed osteosarcomi.

L'osso denso della displasia fibrosa e del fibroma ossificante è di solito identificabile come tale. I cambiamenti ossei della malattia di Paget possono essere indistinguibili dalle metastasi blastiche del cancro della prostata.

Le metastasi blastiche del carcinoma della mammella possono presentare di solito aree litiche.

Un addensamento osseo denso può essere trovato come reazione a meningiomi.

Calcificazioni tumorali sono poco comuni nelle cavità sinusali; esse sono associate con l'osteoblastoma, l'osteocondroma, il condroma ed il condrosarcoma.

Calcificazioni focali possono associarsi con il papilloma invertito, l'estesioneuroblastoma e l'aspergilloso.

## PAPILLOMA

I papillomi delle fosse nasali possono essere di tre tipi: fungiformi, invertiti e cilindrici.

I fungiformi rappresentano il 50% dei papillomi e nel 95% dei casi originano dal setto.

Possono essere solitari (75%), unilaterali (95%) e non sono considerati lesioni pre-maligne.

I papillomi invertiti rappresentano il 47% dei papillomi e di solito insorgono tra i 40 e i 70 anni nel sesso maschile.

Di solito originano dalla parete nasale laterale e si



Fig. 1 – Scansione TC eseguita secondo piani coronali passanti attraverso le celle etmoidali. È presente obliterazione del seno etmoidale a sinistra da parte di tessuto patologico. Non sono più riconoscibili le strutture ossee del labirinto etmoidale. La lamina cribrosa risulta assottigliata per fenomeni erosivi come pure i turbinati superiore e medi delle fosse nasali. Carcinoma del seno etmoidale.

estendono nei seni secondariamente; questa estensione secondaria riguarda i seni mascellari ed etmoidali, ma sono stati descritti casi di estensione ai seni frontali e sfenoidali.

Raramente un papilloma invertito isolato può originare entro un seno senza alcun coinvolgimento nasale. La percentuale di malignità è compresa tra il 3-24%.

I papillomi a cellule cilindriche rappresentano solo il 3% dei papillomi. Essi hanno caratteristiche simili ai papillomi invertiti. Radiograficamente tutti questi papillomi si presentano come piccoli polipi nasali o voluminose masse che rimodellano la volta nasale e si estendono ai seni causando sinusi-teiostruttive. Il setto nasale rimane intatto ma può essere spostato dalla massa.

## ANGIOFIBROMA GIOVANILE

Quasi tutti gli angiofibromi hanno un'origine rinofaringea vicino alla fossa pterigo-palatina ed al forame sfenopalatino ed insorgono quasi esclusivamente nel sesso maschile.

L'estensione alla fossa pterigopalatina è presente nell'89% dei casi e risulta in un ampliamento di



questa fossa con conseguente deformazione anteriore della parete posteriore del seno mascellare.

Nel 61% dei casi il seno sfenoidale è coinvolto per la crescita del tumore attraverso il tetto del rinofaringe.

Nel 43% dei pazienti può estendersi al seno mascellare e nel 35% alle cellule etmoidali.

La estensione intracranica è presente nel 5-20% dei casi e primariamente coinvolge la fossa cranica media.

Molto spesso questa estensione si realizza attraverso la fossa pterigo-palatina, l'orbita (fessura orbitaria inferiore) e quindi nel cranio attraverso la fessura orbitaria superiore.

L'estensione intracranica diretta dai seni sfenoidale ed etmoidale non è comune.

A causa dell'alta vascolarizzazione del tumore è preferibile porre diagnosi con Tomografia Computorizzata, Risonanza Magnetica od angiografia piuttosto che con esame biotico.

Gli aspetti in radiologia tradizionale degli angiofibromi comprendono una massa rinofaringea di tessuto molle, che allarga la fossa pterigopalatina con inclinazione in avanti della parete antrale posteriore ed opacizzazione del seno sfenoidale.

Una massa nasale polipoide può occludere i seni etmoidali e mascellari omolaterali. Se la fessura orbitaria superiore è slargata, sarà presente estensione intracranica.



Fig. 2 - Sequenza SE T1 pesata eseguita secondo piani coronali dopo mezzo di contrasto. È presente tessuto patologico ad origine dal seno etmoidale a destra; si rileva iniziale invasione dell'orbita per aggressione della sua parete mediale (freccette).



Fig. 3 - Scansione TC coronale passante per il seno etmoidale. È presente voluminoso mucocoele a sviluppo etmoido-orbitale. La parete mediale dell'orbita è stata completamente riassorbita. I muscoli retto mediale ed obliquo superiore risultano spostati lateralmente come pure il bulbo oculare.

Le scansioni TC dopo contrasto rivelano una massa che incrementa marcatamente dopo contrasto.

Ogni estensione intracranica ed endoorbitaria è visualizzata molto meglio che con la radiologia tradizionale.

In TC le immagini devono essere acquisite durante l'iniezione del contrasto; se la scansione è ritardata, la ricca rete vascolare del tumore perde il mezzo di contrasto.

La MR evidenzia una massa di intensità di segnale intermedia in T1, in densità protonica ed in T2 con numerosi canali privi di segnale rappresentati dai vasi.

L'angiografia permette di valutare con accuratezza la vascolarizzazione del tumore; l'embolizzazione pre-operatoria diminuisce notevolmente la perdita di sangue.

## POLIPO ANGIOMATOSO

Origina in risposta a piccoli traumi.

L'importanza clinica di questa lesione risiede nel fatto che istologicamente può essere confuso con l'angiofibroma rinofaringeo.

In diagnostica per immagini la diagnosi differenziale si pone sulla base della minore vascolarizzazione che determina uno scarso incremento all'angio TC ed in RM la assenza di strutture vascolari.

## CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE

Il 25-58% dei tumori origina nell'antro; tuttavia il seno mascellare è coinvolto direttamente o per estensione in almeno l'80% dei casi.

La cavità nasale è la sede di origine in almeno il 25-35% dei pazienti, l'etmoide ed i seni frontali e sfenoidali nell'1% dei casi.

Sulle radiografie tradizionali in tutti i pazienti è evidenziabile una massa di tessuto molle nella cavità sinusale ed il 70-90% presentano segni di erosione ossea.

Il ricorso alle immagini è giustificato per valutare l'estensione oltre le pareti della cavità sinusale.

In TC dopo contrasto incrementano poco o per niente.

In RM presentano una intensità di segnale intermedia ed un'architettura omogenea in T1, densità protonica e T2.

Raramente sono presenti zone di sanguinamento o di necrosi (evidenziabile bene in RM).

L'aspetto di questo tumore è rappresentato dalla tendenza a distruggere l'osso indipendentemente dal fatto che sia una forma indifferenziata o ben differenziata.

Il rimodellamento osseo può essere presente ma non è

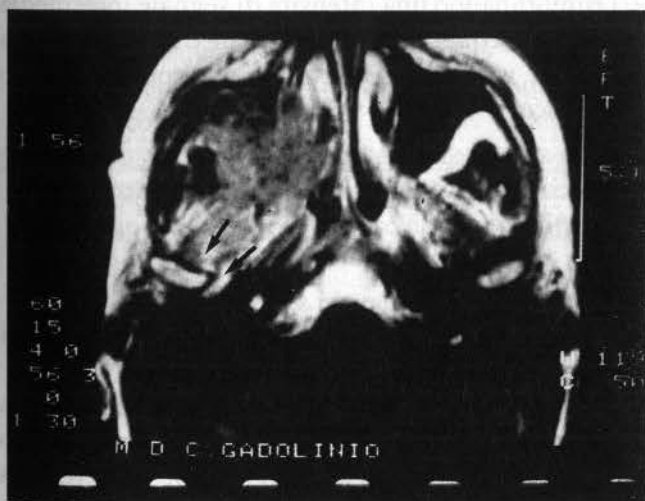


Fig. 4 - Sequenza T1 pesata assiale dopo mezzo di contrasto. È presente massa di tessuto molle che oblitera completamente il seno mascellare destro, con invasione delle fosse nasali e distruzione delle pareti ossee dello stesso. La massa si estende alle fosse infratemporale e pterigo-palatina di destra che risultano completamente obliterate e si estende posteriormente e lateralmente sino alla articolazione temporo-mandibolare dello stesso lato (freccie).

comune, di solito l'area di distribuzione è ben comparata con le dimensioni del tessuto molle tumorale.

## TUMORI GHIANDOLARI

Rappresentano il 10% di tutti i tumori dei seni nasali.

Possono originare da ogni parte nelle cavità sinusali, più comunemente si sviluppano nel palato e quindi si estendono alle fosse nasali ed ai seni paranasali.

Determinano rimodellamento dell'osso. Alla TC le forme meno cellulari possono apparire disomogenee a causa della degenerazione cistica, delle aree di necrosi e di raccolte sierose o mucose.

I tumori altamente cellulari tendono ad avere un aspetto omogeneo. In MR questi tumori hanno un'intensità di segnale intermedia in T1 ed in densità protonica.

L'intensità di segnale in T2 dipende dalla cellularità della neoplasia. Le forme altamente cellulari tendono ad avere una intensità di segnale intermedia in T2, le forme ricche di stroma o, comunque, meno cellulari hanno un segnale brillante in T2.

## MELANOMA MALIGNO

Originano più frequentemente dal setto nasale; la prognosi è migliore quando originano nei seni paranasali.

L'80% origina nell'antro, in pochi casi l'origine è nel seno etmoidale ma mai nei seni frontali e sfenoidale.

I melanomi tendono a rimodellare l'osso, benché aspetti di franca erosione possono essere presenti.

A causa della ricca rete vascolare, i melanomi incrementano notevolmente dopo mezzo di contrasto in TC; in RM presentano intensità di segnale intermedia in tutte le sequenze.

Alcuni melanomi possono risultare iperintensi in T1 per l'effetto paramagnetico della melanina.

## SCHWANNOMA

Lo schwannoma è un tumore benigno capsulato a lenta crescita descritto raramente nelle cavità seno-nasali; la maggior parte originano nella fossa nasale,



nel seno mascellare e nel seno etmoidale. Raramente diventano maligni.

In TC si presenta come una tumefazione ovoidale che incrementa omogeneamente dopo mezzo di contrasto o come una massa essenzialmente cistica: 1/3 incrementano più del muscolo, 1/3 come il muscolo ed 1/3 sono cistici.

L'incremento avviene molto verosimilmente per lo stravasamento extravascolare del contrasto in una matrice tumorale scarsamente vascolarizzata.

A causa della scarsa vascolarizzazione la dismissione del contrasto avviene lentamente. In RM l'intensità del segnale è intermedia in T1 e densità protonica. In T2 l'intensità di segnale varia a seconda che la lesione sia ipercellulare (intensità intermedia) o cistica (disomogeneamente iperintensa).

Gli schwannomi rimodellano l'osso; la presenza di distruzione ossea deve far pensare a lesioni maligne piuttosto che ad uno schwannoma.

Il neurofibroma è un tumore benigno non capsulato che raramente va incontro a degenerazione maligna. Di solito restano confinati al perinervio.

L'aspetto TC è variabile a seconda del grado di degenerazione cistica e della componente adiposa.

Dopo contrasto l'incremento è variabile. La com-

ponente adiposa può far pensare ad un lipoma.

Il neurofibroma rimodella l'osso ma non lo distrugge.

## ESTENSIONE NEUROBLASTOMA

Origina dalla mucosa olfattoria e rappresenta un tumore molto raro.

Si tratta di tumori polipoidi che istologicamente si dividono in tre sotto-categorie: il neuroblastoma con pseudorosette, con vere rosette ed il neurocitoma spesso confuso con il carcinoma anaplastico, il linfoma istiocitico, il melanoma, il plasmocitoma extramidollare ed il rhabdomyosarcoma embrionario.

Nello stadio A il tumore è confinato alla cavità nasale; nello stadio B si estende ai seni paranasali; nello stadio C si estende oltre alla cavità nasale anche ai seni paranasali.

In TC i neuroblastomi sono masse che incrementano in modo omogeneo dopo contrasto e determinano rimodellamento osseo.

Essi di solito si estendono nel seno etmoidale e mascellare omolaterale e solo raramente coinvolgono il seno sfenoidale.

Possono essere presenti calcificazioni. In MR questi tumori hanno una intensità di segnale intermedia in tutte le sequenze. La percentuale di sopravvivenza a 5 anni varia dal 41 al 75% a seconda del tipo istologico.

## MENINGIOMA

Sono rari nel naso e nei seni paranasali.

In TC ed RM mostrano incremento dopo mezzo di contrasto.

La maggior parte delle lesioni giacciono sulla volta nasale ed è comune una reazione sclerotica dell'osso adiacente. In RM l'intensità di segnale è intermedia in tutte le sequenze.

## CORDOMA

Possono originare da resti ectopici della notocorda localizzati nei seni paranasali.

In TC dopo contrasto il cordoma incrementa scar-



Fig. 5 - Scansione TC coronale eseguita dopo mezzo di contrasto. È presente un voluminoso processo neoformato a sviluppo nel seno mascellare di destra con invasione delle cavità nasali e distruzione dell'osso etmoidale. La massa si sviluppa inoltre cranialmente entro la base cranica anteriore, con distruzione diretta della lamina cribrosa.

samente e presenta aspetto destrutturante con calcificazioni distrofiche e residui di frammenti ossei.

In RM l'aspetto è molto variabile.

## LINFOMI

Sono masse che incrementano moderatamente dopo mezzo di contrasto in TC e che tendono a rimodellare l'osso. Di solito interessano le fosse nasali ed il seno mascellare, meno frequentemente il seno etmoidale e raramente il seno sfenoidale e frontale.

In MR presentano intensità di segnale intermedia in tutte le sequenze.

Rappresentano l'80% dei sarcomi sinu-nasali e l'8% di tutte le lesioni maligne dei seni paranasali.

## PLASMOCITOMA EXTRAMIDOLLARE

È più frequente negli uomini.

La diagnosi differenziale include il carcinoma anaplastico, l'estesioneuroblastoma, il melanoma, il linfoma istiocitico, il rhabdomyosarcoma embrionale e lesioni benigne come il granuloma plasmacellulare e lo pseudolinfoma.

In TC si ha incremento dopo mezzo di contrasto con rimodellamento osseo.

Un atteggiamento destrutturante è un segno prognostico sfavorevole.

In MR l'intensità di segnale è intermedia in tutte le sequenze ed a causa della ricca vascolarizzazione possono apparire dei canali vascolari privi di segnale all'interno del tumore.

## RABDOMIOSARCOMA

È più comune nell'età pediatrica.

Istologicamente si dividono in rhabdomyosarcomi embrionali, alveolari e pleomorfici.

Possono sia rimodellare che distruggere l'osso e in diagnostica per immagini in genere i tumori mostrano entrambi gli aspetti.

In TC dopo contrasto questi tumori incrementano moderatamente e risultano omogenei.

In MR si presentano omogenei e di intensità di segnale intermedia in tutte le sequenze.

## CONDROMA E CONDROSARCOMA

Originano più spesso nella regione alveolare anteriore della mascella e l'incidenza delle metastasi varia dal 60 al 71% a seconda del grado istologico (I, II e III grado).

In Radiologia tradizionale spesso si evidenziano calcificazioni. Tendono a rimodellare l'osso ed in TC presentano valori di attenuazione intermedia tra il muscolo ed il tessuto adiposo. Non provocano reazione sclerotica dell'osso ai loro margini.

## OSTEOCONDROMA

Originano da ossa ad ossificazione endcondrale; radiograficamente hanno un aspetto peduncolato a fungo.

La cuffia cartilaginea spesso non è visibile e quando è visibile può presentare delle zone calcifiche.

In RM presenta segnale disomogeneo, da basso ad intermedio, in tutte le sequenze.

## OSTEOSARCOMA

Può originare come lesione primitiva o secondaria ad irradiazione, esposizione a thorotrast ed a varie lesioni benigne come la malattia di Paget, la displasia fibrosa, il tumore a cellule giganti, l'osteoblastoma, l'infarto osseo e l'osteomielite cronica. Rappresenta lo 0,5-1% di tutti i tumori seno-nasali.

Istologicamente si classificano in quattro gradi.

Radiograficamente l'aspetto può variare da masse litiche estesamente destruttrici a zone blastiche; la rapida crescita può causare una reazione periostale dell'osso.

In TC si presentano come masse di tessuto molle aggressive ed estesamente destruttrici.

Possono essere presenti calcificazioni, sia nella zona centrale che periferica del tumore, così come tessuto osseo neoformato. Talvolta possono presentarsi come lesioni puramente blastiche.

In MR queste lesioni presentano aspetto disomogeneo con intensità di segnale da bassa ad intermedia in tutte le sequenze.

## CLOROMA

È raro ed è spesso associato a malattie ematologiche che talvolta insorgono nei mesi successivi alla com-



parsa della lesione.

In TC si presenta come una massa che incrementa omogeneamente dopo mezzo di contrasto. In RM presenta intensità di segnale da intermedia ad alta in tutte le sequenze.

## METASTASI

Le più frequenti sono quelle da carcinoma a cellule renali, da tumori del polmone, della mammella, del testicolo, della prostata e del tratto gastrointestinale.

Metastasi possono provenire anche da carcinomi a cellule squamose e basali della faccia e del cuoio capelluto e più raramente da melanomi.

In TC le metastasi da polmone, mammella, tratto distale, apparato genitourinario e tratto gastrointestinale si presentano come masse aggressive e destruenti che incrementano scarsamente dopo mezzo di contrasto.

Sono di solito indistinguibili dal carcinoma primitivo a cellule squamose.

Le metastasi da tumore a cellule renali e da melanoma si presentano come masse che incrementano dopo mezzo di contrasto e presentano aspetto distruttore o rimodellante nei confronti delle pareti ossee.

**Riassunto.** — Lo scopo di questo lavoro è quello di stabilire l'utilità della diagnostica per immagini nella valutazione dei processi espansivi delle cavità nasali e dei seni paranasali.

Sono state prese in considerazione le varie lesioni espansive ad origine in questa regione cercando, sulla base dell'esperienza degli Autori e della letteratura sull'argomento, di individuare gli elementi utili alla diagnosi differenziale e nello stabilire i criteri di operabilità.

Particolare riguardo è stato posto alla tomografia computerizzata ed alla Risonanza Magnetica, cercando in tutti i casi di valutare oltre all'area critica di estensione delle diverse lesioni l'aspetto in condizioni basali e dopo mezzo di contrasto ed il comportamento nei confronti dell'osso.

**Résumé.** — Le but de cet oeuvre est cela d'évaluer l'utilité du diagnostic par images dans l'étude des procès expansifs des cavités du nez et des sinus paranasaux.

On a pris en considération les lésions expansives les plus diverses naissantes en cette région en cherchant d'identifier les éléments utiles au diagnostic différentiel et pour établir

les critères d'intervention, sur la base de l'expérience des Auteurs et de la littérature.

On a étudié particulièrement la TC et la RM et on a cherché dans tous les cas d'évaluer l'extension des lésions, leur aspect et leur comportement vers l'os.

**Summary.** — The aim of this paper is to evaluate the need for imaging diagnose in the study of expansive processes in the nasal cavities and the paranasal sinuses.

The various expansive lesions springing from this region have been taken into account trying to isolate useful elements as for the diagnose and the criteria of intervention, on the basis of the Authors' experience and the literature about this topic.

The Authors particularly highlighted CT and MR, trying to assess the area of extension of different lesions, their aspect and their behaving as regards the bone.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Humink M.G.M., De Slegte R.G.M., Gerritsen G.J. et al.: «CT and RM assessment of tumors of the nose and paranasal sinuses, the nasopharynx and the parapharyngeal space using ROC methodology». *Neuroradiology*, 32:220, 1990;
- 2) Yousem D.M., Fellows D.W., Kennedy D.W. et al.: «Inverted papilloma: evaluation with MR imaging». *Radiology* 185:501, 1992;
- 3) Ho H.W., Awwad E.E., Martin D.S. et al.: «Olfactory neuroblastoma mimicking primary intracranial neoplasm». *Comput Med. Imag. Graph.*, 15:125, 1991;
- 4) Van Tassel P., Lee Y.Y.: «Cd-DTPA enhanced MR for detecting intracranial extension of sinonasal malignancies». *J. CAT*, 15:387, 1991;
- 5) Shibuya H., Yasumoto M., Gomi N. et al.: «CT Features in second cancers of the maxillary sinus». *Acta Radiol.* 32:105; 1991;
- 6) Fields J.N., Halverson K.J., Denini V.R. et al.: «Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: efficacy of radiation therapy». *Radiology* 176:263, 1990;
- 7) Weissman J.L., Tabor E.K., Curtin H.D.: «Sphenochoronal polyps: evaluation with CT and MR imaging». *Radiology* 178:145, 1991;
- 8) Martinez L., Goodman P.; Crow W.N.: «Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus and palate in epidermolysis bullosa: CT demonstration». *JCAT* 16:317, 1992;
- 9) Lanzineri C.F., Shah M., Krauss D. et al.: «Use of Gadolinium-enhanced MR imaging for differentiating mucocoeles from neoplasms in the paranasal sinuses». *Radiology*, 178:425, 1991;
- 10) Drutman J., Babbal R.W., Harnsberger H.R. et al.: «Semin US - CT - MR». *Radiology* 12:561, 1991.

## **BILANCIO DI ESTENSIONE DEI TUMORI DELLE GHIANDOLE SALIVARI: RUOLO DELLA RM E DELLA TC**

**G. Gualdi    M. Stigliano    C. Di Biasi    M. Iannilli    A. D'Agostino**

Le lesioni primitive più comuni ad origine nello spazio parafaringeo sono tumori delle ghiandole salivari.

Questi includono sia lesioni delle ghiandole salivari maggiori che minori ed insieme comprendono il 40-50% di tutte le masse primitive dello spazio parafaringeo. L'80-90% di questi tumori sono adenomi pleomorfi benigni (tumori misti benigni) e le lesioni maligne più comuni sono i carcinomi mucoepidermoidi, il carcinoma adenoido-cistico, ed il carcinoma a cellule acinose.

Le lesioni parotidiche originano nella porzione retromandibolare profonda della ghiandola parotidea e la loro crescita laterale è di solito limitata dal relativamente stretto tunnel stilomandibolare.

I margini di questo tunnel sono il margine posteriore del ramo della mandibola, la superficie inferiore della fossa cranica media, il processo stiloideo ed il legamento stilomandibolare. La maggior parte dei tumori della parotide sono masse ovoidali; tuttavia occasionalmente, il tumore può assumere la forma di un batocchio di campana con la base sul piano del tunnel stilomandibolare.

Nella maggior parte dei casi, le lesioni benigne e le maligne di basso grado sono nettamente delineate dal tessuto molle adiacente, mentre le lesioni maligne di alto grado hanno margini con aspetto infiltrante mal delimitati. Siccome la porzione retromandibolare della ghiandola parotidea giace nel compartimento prestiloideo dello spazio parafaringeo, il tumore che origina da questa porzione della ghiandola giace completamente al davanti all'arteria carotide interna.

Così questi tumori del lobo profondo premono o sull'arteria carotide posteriormente o non la spostano affatto.

Poiché questi tumori originano nella ghiandola

parotide, una parte del loro margine postero-laterale è in alcuni punti in diretto contatto con la ghiandola e non vi è grasso dello spazio parafaringeo ai margini di questo tumore.

Grande attenzione, perciò, deve essere posta all'interfaccia tra un tumore dello spazio parafaringeo e la ghiandola parotide. Se vi è grasso in questa interfaccia su tutte le immagini assiali attraverso il tumore, la lesione non è di origine parotidea, ma se non vi è grasso in nessuna delle scansioni assiali attraverso questa area, il tumore origina, confina o infiltra la ghiandola parotide. In alcuni pazienti, il grasso può essere visto a questa interfaccia su tutte o in una o due immagini assiali attraverso il tumore. La spiegazione sta nel fatto che queste lesioni sono masse peduncolate che originano nella parotide ma sono connesse ad essa solo da un piccolo istmo; se questa piccola connessione alla ghiandola non è vista dal radiologo, può essere posta una diagnosi sbagliata di tumore extraparotideo.

Per ovviare a questo problema devono essere realizzate sezioni sottili (5mm) contigue ed assiali attraverso il tumore.

Questo piccolo tessuto molle è visto meglio in MR che in TC.

Se il radiologo non può separare la massa dalla ghiandola parotide, il chirurgo deve usare un approccio trans-parotideo per assicurare un controllo chirurgico del nervo facciale. Può essere presente una delle tre situazioni: la non visualizzazione del grasso indica:

1) il tumore è veramente della ghiandola parotide (80% dei casi);

2) il tumore è extraparotideo ma è così grande che comprime il grasso tanto che non può essere identificato, oppure è aderente alla capsula ghiandolare (circa 20% dei casi);



3) il tumore è extraparotideo ma invade la ghiandola parotidea (raro).

Medialmente, il grasso dello spazio parafaringeo può essere identificato tra il contorno mediale del tumore ed i muscoli parafaringei. La sua identificazione è di uguale importanza a quella del grasso laterale.

Secondo gli insegnamenti classici i tumori delle ghiandole salivari minori dello spazio parafaringeo sono lesioni che si sviluppano nelle ghiandole salivari minori della mucosa e sottomucosa parafaringea. Questo, però, sembra essere sbagliato. Infatti, la grande maggioranza dei tumori delle ghiandole salivari minori originano dal residuo di tessuto salivare che giace nel compartimento pretiloideo.

Presumibilmente, questi residui giacciono vicino al tratto di sviluppo della ghiandola parotide. Questi tumori delle ghiandole salivari minori presentano grasso sia sui margini laterali che mediali. Essi sono spesso adenomi pleomorfi benigni e sono lesioni ovoidali a margini lisci. Il raro tumore che origina dalla vera e propria mucosa faringea ha grasso solo sul suo contorno laterale e può avere un margine sia liscio che con infiltrazioni, a seconda della benignità o malignità della lesione.

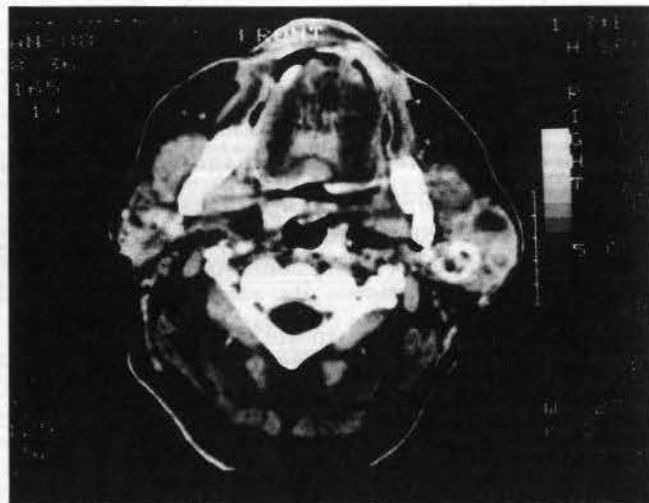


Fig. 1 – Scansione TC assiale eseguita dopo mezzo di contrasto a livello dell'angolo mandibolare. È presente piccola massa di tessuto patologico di aspetto disomogeneo con aree ipodense (formazioni cistiche), aree di incremento di densità e piccole calcificazioni localizzata a livello dell'angolo mandibolare destro, in corrispondenza della loggia parotidea. Tumore misto della parotide.

Poiché tutti questi tumori delle ghiandole salivari minori si sviluppano anteriormente all'arteria carotide interna, essi dislocano questo vaso posteriormente quando divengono abbastanza grandi.

In TC, tutti questi tumori, se piccoli, si presentano come masse omogenee di tessuto molle che di solito sono chiaramente identificate e separate dal tessuto muscolare ed adiposo adiacente, ed eventualmente, dalla ghiandola parotide.

In MR, queste piccole lesioni sono omogenee. Esse di solito hanno intensità di segnale da basso ad intermedio in T1 ed alta intensità di segnale in T2. Quando queste lesioni sono grandi, presentano zone di degenerazione cistica ed emorragica, che determinano un aspetto disomogeneo. In TC la matrice del tumore presenta la stessa attenuazione del muscolo: zone di più bassa attenuazione rappresentano aree di necrosi e cistiche; aree di più alta attenuazione rappresentano regioni di emorragia, occasionalmente presenti nell'adenoma pleomorfo.

Una voluminosa lesione cistica nel tumore, specialmente a pareti con nodulazioni e spessore variabile, indica un processo maligno.

In RM, queste voluminose masse hanno intensità di segnale disomogenea. In T1 l'intensità di segnale varia da bassa ad intermedia.

Aree di alta intensità di segnale corrispondono a siti emorragici.

In T2 zone di alta intensità più spesso rappresentano zone di degenerazione cistica ed emorragica.

Zone di basso od assente segnale in tutte le sequenze corrispondono a siti di fibrosi o calcificazioni.

## TUMORI NEUROGENI

Tra le lesioni primarie ad origine dallo spazio parafaringeo sono secondi per frequenza. Essi rappresentano il 17-25% di tutte le lesioni, e la maggior parte sono neurinomi che originano dal nervo vago. Meno comunemente, un neurinoma si sviluppa lungo la catena simpatica superiore; raramente si può trovare un neurofibroma isolato. Usualmente, i neurofibromi coinvolgenti questo spazio fanno parte di una neurofibromatosi e sono multipli. Questi neurinomi che originano dal nervo vago e dalla catena simpatica tendono a dislocare l'arteria carotide inter-

na anteriormente in quanto questi nervi sono posti posteriormente al vaso.

La maggior parte dei neurinomi sono indistinguibili in TC ed MR dai tumori delle ghiandole salivari minori. Tuttavia circa un terzo dei neurinomi incrementano significativamente nelle scansioni dopo contrasto e possono simulare un processo vascolare così come un paraganglioma. L'incremento dopo contrasto probabilmente è dovuto all'accumulo extravascolare del contrasto filtrato a causa dell'abnorme permeabilità dei vasi tumorali.

La natura ipovascolare di queste lesioni fa sì che anche il drenaggio venoso del contrasto accumulato sia scarso od assente. Il risultato è che il contrasto accumulato rimane per lungo tempo.

Alcuni neurofibromi possono presentare una notevole degenerazione grassa e spesso non è identificabile una capsula sulle immagini. In alcuni casi, questi neurofibromi mimano lesioni lipomatose e presentano bassa attenuazione in TC. In MR essi hanno un'alta e disomogenea intensità di segnale in T1 ed una intensità di segnale intermedia in T2.

I neurosarcomi sono rari. Questi tumori hanno lo stesso aspetto sulle immagini dei neurinomi o presentano margini infiltranti.

## PARAGANGLIOMI

Il terzo gruppo di tumori per frequenza che originano dallo spazio parafaringeo è rappresentato dai paragangliomi. Essi rappresentano il 10-15% di tutte le lesioni e possono essere di tre tipi, a seconda del sito di origine. Più comunemente il tumore è un glomo vagale; esso origina dalle cellule paraganglionari intorno al ganglio nodoso del nervo vago. Questi tumori di solito giacciono interamente entro lo spazio parafaringeo, benché nelle lesioni molto grandi qualche volta il tumore può estendersi attraverso la fossa giugulare nella fossa posteriore. In tali casi, la maggioranza delle lesioni giace sotto la base cranica, e la distruzione laterale della base cranica è rara.

Nei grandi tumori, l'estensione caudale può obliquare le arterie carotidi interna ed esterna, ma non occupa la biforcazione carotidea; questo è un elemento di differenza dai tumori del glomo carotideo, che si sviluppano in questa area: i tumori del glomo carotideo originano a livello della biforcazione carotidea.

Solo l'8% dei tumori del glomo carotideo sono abbastanza grandi da estendersi sufficientemente in giù per apparire come una massa dello spazio parafaringeo. I tumori del glomo giugulare originano dalle cellule paraganglionari intorno al ganglio giugulare del nervo vago e si sviluppano nella fossa giugulare.

Può essere presente sia estensione intra- che extracranica e l'estensione in alto ed in basso rispetto alla base cranica è di solito simile come dimensioni, distinguendo queste lesioni dai tumori del glomo vagale.

In più le lesioni del glomo giugulare tendono ad erodere la base cranica lateralmente, estendendosi nella fessura dell'orecchio medio.

Questi tumori ipervascolarizzati presentano incremento nelle scansioni dopo contrasto, tuttavia se c'è un ritardo nell'acquisizione delle immagini dopo la somministrazione del contrasto, la ricca vascolarizzazione può portar via il contrasto e questi tumori possono apparire non significativamente vascolarizzati. Nelle grandi lesioni possono essere viste aree di bassa attenuazione alla TC. Queste zone rappresentano siti di emorragia e necrosi nel tumore. Le lesioni tendono ad essere ovoidali ed a contorni lisci. In MR questi tumori presentano una matrice di intensità di segnale intermedia su tutte le sequenze

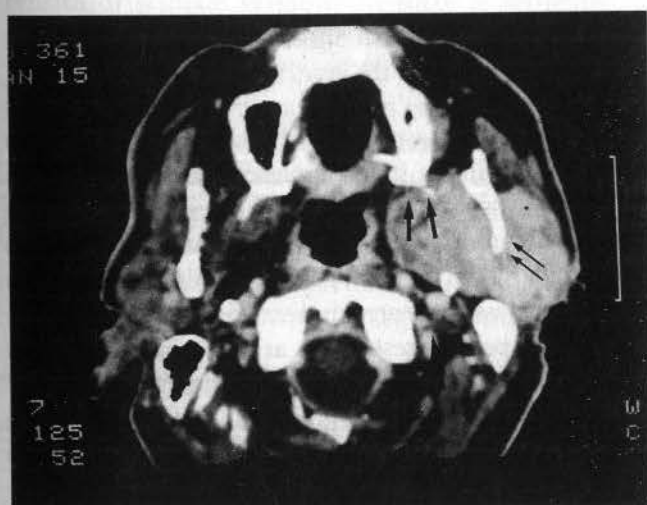


Fig. 2 – Scansione TC assiale eseguita dopo mezzo di contrasto. La voluminosa massa ad origine dalla loggia parotidea sinistra avvolge il processo zigomatico, che presenta erosione (freccette sottili) e si sviluppa medialmente nello spazio parafaringeo. La massa aggredisce il processo pterigoideo di sinistra che è distrutto ed invade la fossa pterigopalatina (frecce spesse).



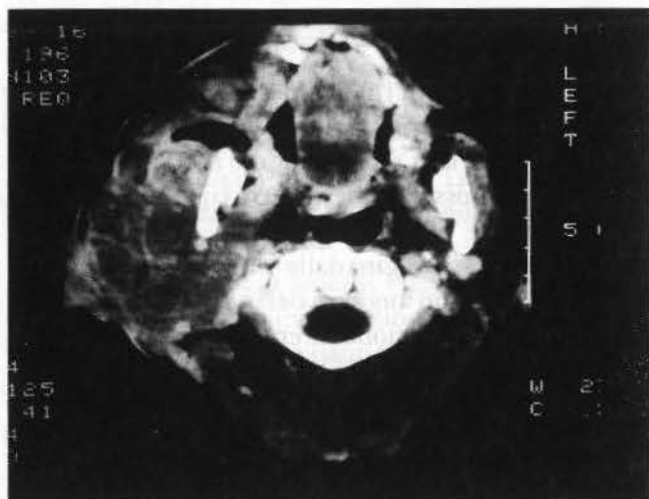


Fig. 3 – Scansione TC assiale eseguita dopo mezzo di contrasto. La voluminosa massa neoformata ad origine dalla parotide destra infiltra le strutture adiacenti (muscolo massetere, piani adiposi, arteria carotide e vena giugulare), e si sviluppa posteriormente all'angolo mandibolare ed attorno ad esso.

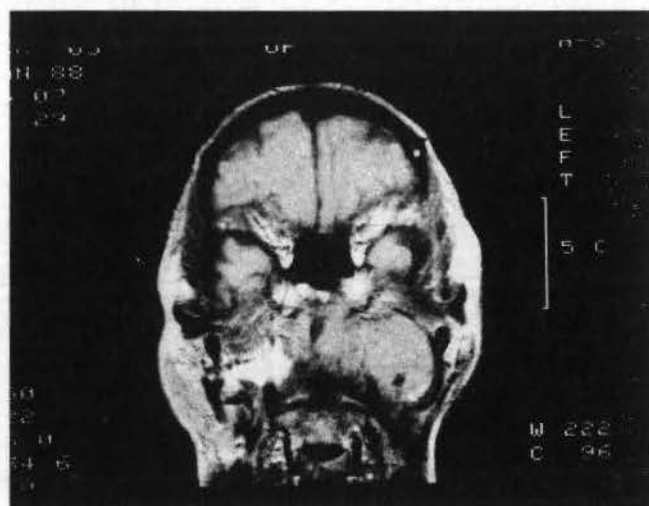


Fig. 4 – Sequenza TC pesata eseguita dopo mezzo di contrasto con piani coronali passante attraverso lo spazio para-faringeo. Recidiva locale di neoplasia parotidea dopo asportazione parziale. L'arteria carotide interna è coinvolta dalla massa 2 cm circa al di sopra della sua biforcazione (freccia). La massa si sviluppa nello spazio para-faringeo e oblitera i piani adiposi in questa sede. La loggia parotidea a sinistra mostra gli esiti della asportazione della ghiandola.

e zone di alta intensità di segnale in T2. L'aspetto MR dominante è rappresentato da canali privi di segnale nel tumore su tutte le sequenze, che rappresentano i vasi del tumore. Poiché i tumori del glomo vagale e giugulare originano intorno al nervo vago, essi spostano l'arteria carotide interna anteriormente. I tumori del glomo della carotide di solito spostano anteriormente la carotide interna ed esterna e nello stesso tempo slargano la biforcazione.

La presenza sulle immagini di una massa ipervascolare, a contorni lisci, spesso ovoidale è sufficientemente caratteristico per porre diagnosi di paraganglioma praticamente in tutti i casi.

L'angiografia per la diagnosi è necessaria solo in pochi casi. Più spesso è necessaria una embolizzazione pre-operatoria.

La presenza di un tumore ipervascolare non sempre indica che è presente un paraganglioma. Se i contorni della lesione sono irregolari ed invasivi, deve essere diagnosticata una metastasi vascolare. Le lesioni primitive possono essere della tiroide o del rene. Anche l'angioma venoso può avere un aspetto simile.

## LESIONI VARIE

### *Masses infiltranti*

Le masse con aspetto infiltrativo coinvolgenti lo spazio para-faringeo sono rappresentate da sarcomi ad origine dal tessuto adiposo, muscolare, vascolare o fibroso. Essi sono tumori rari di solito ad alta cellularità con aspetto alla TC ed RM omogeneo ed infiltrante. Di solito ad essi sono associate aree di distruzione ossea.

In TC spesso presentano attenuazione simile al muscolo ed in MR hanno una intensità di segnale intermedia in tutte le sequenze. Il linfoma presenta caratteristiche simili ma risulta meno infiltrante ed i fenomeni di erosione ossea sono minimi.

### *Tumori della base cranica*

I tumori che si estendono nello spazio para-faringeo dalla base cranica sono rari e comprendono i meningiomi, i cordomi, i carcinomi ed alcune rare lesioni ossee ed osteofibrose.

I meningiomi sono tumori che incrementano dopo mezzo di contrasto in modo omogeneo e possono presentare calcificazioni localizzate o distribuite in tutto il tumore. Una volta che si estendono oltre la base cranica, possono crescere rapidamente e divenire masse voluminose. Di solito causano una reazione iperostotica dell'osso ma possono essere presenti aree localizzate di erosione. In MR di solito presentano la stessa intensità di segnale dell'encefalo e spesso la componente endocranica è evidenziata meglio con la TC.

La maggior parte di questi tumori sono localizzati nella fossa cranica posteriore e si estendono in basso attraverso l'apice petroso, la fossa giugulare e la base cranica centrale.

A dispetto della ricca vascolarizzazione raramente in RM è possibile evidenziare canali privi di segnale.

I cordomi si possono estendere allo spazio parafaringeo dalla base cranica.

Di solito coinvolgono la base cranica centrale benché anche l'apice petroso mediale può essere il sito di origine; può essere presente sia estensione intra che extracranica.

In TC presentano un incremento disomogeneo con aree multiple di calcificazione che probabilmente rappresentano frammenti residui della base cranica.

In MR, questi tumori possono presentare un'intensità di segnale variabile in tutte le sequenze, a seconda della combinazione istologica del tumore.

I carcinomi rinofaringei di solito sono tumori mucosi che possono avere un'estensione massiva sottomucosa e nello spazio parafaringeo, spesso con erosione della base cranica a sviluppo endocranico.

La maggior parte sono tumori a cellule squamose e come tali in TC appaiono come masse, con la stessa attenuazione del muscolo, che non incrementano. In MR presentano intensità di segnale intermedia in tutte le sequenze.

Le lesioni ossee ed osteofibrose della base cranica sono molto rare; di solito sono valutabili meglio con la TC che con la RM.

**Riassunto.** — Lo scopo di questo lavoro è di valutare il ruolo della RM e della TC nello studio della lesione neoformata ad origine dalle ghiandole salivari.

Le conclusioni che si possono trarre sulla base dell'esperienza degli Autori e da una disamina della letteratura internazionale sull'argomento sono che la RM e la TC hanno un ruolo fondamentale nel bilancio di estensione e

possono giocare un ruolo importante sulla base delle caratteristiche delle lesioni e delle vie di diffusione delle manifestazioni espansive, nella diagnosi differenziale.

**Résumé.** — Le but de cet oeuvre est d'évaluer le rôle de la RM et de la TC dans l'étude de la lésion tumorale naissante des glandes salivaires.

Les conclusions, sur la base de l'expérience des Auteurs et après avoir examiné la littérature internationale à propos de cet argument, sont que la RM et la TC jouent un rôle très important au fin d'établir l'extension même qu'à fin d'étudier les caractéristiques des lésions et de leurs voies de diffusion et le diagnostic différentiel.

**Summary.** — The aim of this paper is to assess the role of MR and CT in the study of a tumoral lesion springing from salivary glands.

The conclusions — on the basis of the Authors' experience and after examining the international literature about this topic — are that MR and CT play a very important role in evaluating the extension and characteristics of the lesion, its ways of diffusion, its differential diagnosis.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Chaudhuri R., Gleeson M.J., Graves P.E. et al.: «MR evaluation of the parotid gland using STIR and gadolinium-enhanced imaging». *Eur. Radiol.*, 2-4: 357, 1992;
- 2) Freling N.J.M., Molenaar W.M., Vermey A. et al.: «Malignant parotid tumors: clinical use of MR imaging and histologic correlation». *Radiology*, 185: 691, 1992;
- 3) Sigal R., Monnet O., De Baere T. et al.: «Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: evaluation with MR imaging and clinical-pathologic correlation in 27 patients». *Radiology*, 184:95, 1992;
- 4) Som P.M., Curtin H.D., Holliday R.A. et al.: «Head and neck radiology». *RSNA '90 meeting notes*, *Radiology*, 178: 599, 1991;
- 5) Som P.M., Biller H.F.: «Kimura disease involving parotid gland and cervical nodes: CT and MR findings». *JCAT*, 16: 320 1992;
- 6) Spencer J., Mason A., Denton K.: «Ossifying parotid carcinoma ex pleomorphic adenoma: CT findings». *JCAT*, 15: 516, 1991;
- 7) Volgl T.J., Dresel SHJ, Spath et al.: «Parotid gland: plain and gadolinium-enhanced MR imaging». *Radiology*, 177: 667, 1990;
- 8) Yasumoto M., Shibuya H., Suzuki S. et al.: «Computed tomography and ultrasonography in submandibular tumours». *Clin. Radiol.* 46: 114, 1992.



## INQUINAMENTO DELLE ACQUE – NOTA II – SIGNIFICATO AMBIENTALE DEGLI STANDARDS DI QUALITÀ E TECNICHE DI CONTROLLO

L. Olori

V. Cannavale

E. Cucuzza

Nella nota I, già pubblicata su questo Giornale (N. 3-4/93), abbiamo analizzato alcuni aspetti dell'inquinamento delle acque, considerando in modo particolare il concetto di inquinamento, le fonti inquinanti ed il meccanismo dell'inquinamento.

Analizziamo nella presente nota II il significato ambientale degli standards di qualità e le tecniche di controllo.

### *Significato ambientale degli standards di qualità (L. 319/76)*

Il criterio con il quale vengono fissati, nella legislazione, i limiti di accettabilità degli scarichi, segue fondamentalmente tre direttrici:

- quella che fa riferimento alla tecnologia disponibile e fissa le concentrazioni massime dei contaminanti;

- quella che considera l'impatto economico della depurazione e stabilisce i limiti conseguibili con le tecnologie impiantistiche;

- quella che valuta le conseguenze acute e croniche dell'inquinamento sulla vita acquatica e sull'ecosistema nel suo insieme per definire i limiti di accettabilità.

Una volta stabilito il criterio e fissati i limiti, viene specificato come e dove deve essere attuato il controllo.

Generalmente può essere fatto:

- sui corsi d'acqua;
- sugli effluenti;
- attraverso una pianificazione del territorio.

La pianificazione territoriale ha come scopo l'individuazione dei fabbisogni della popolazione per

quanto attiene i servizi pubblici di acquedotto, fognature e depurazione; la gestione degli stessi e l'organizzazione delle strutture tecnico-amministrative per quanto riguarda il controllo degli scarichi ai limiti fissati dalla legge. Tutto questo per salvaguardare la salute pubblica, consentire l'epicresi, tutelare gli acquiferi sotterranei, proteggere gli eco-sistemi acquatici, contenere i fenomeni eutrofici e ottimizzare i servizi pubblici di acquedotto, fognatura, depurazione e smaltimento dei fanghi.

La legge 319/76 per quanto concerne il controllo delle acque fa riferimento alla regolamentazione degli effluenti ponendo limiti di accettabilità unici per tutto il territorio nazionale. Nel merito, la legge contiene due tabelle contraddistinte con lettera A e C. I limiti della tabella C sono transitori, ovvero hanno costituito una tappa del processo di adeguamento degli scarichi per poter raggiungere i limiti di accettabilità della tabella A. Questi limiti sono riferibili a scarichi in corsi d'acqua superficiali e subiscono delle modificazioni quando l'effluente viene immesso nei laghi e nei mari.

Per quanto riguarda l'immissione nei laghi sono stati fissati dei valori soglia per scarichi contenenti azoto e fosforo, mentre non esiste alcun limite di concentrazione per solfati e cloruri scaricati in mare.

L'elencazione delle sostanze, notevolmente diversificate a seconda della tipologia produttiva, è stata limitata ad alcune classi per evidenziare quei composti che rappresentano un pericolo reale per l'ambiente acquatico.

Per i contaminanti non contemplati in tabella, sono stati introdotti dei "parametri griglia" di tipo aspecifico (BOD, COD, TOC) in grado di controllarli.

I criteri di base per la formulazione dei limiti di accettabilità sono essenzialmente tre:

- condizioni ottimali possedute dalle acque in assenza di attività antropica in base alle caratteristiche fisiche, chimiche e biologiche;
- concentrazione massima compatibile con il normale svolgimento della vita acquatica;
- soglia di rischio in relazione alla classe di appartenenza come di seguito specificato:

*I Classe:* contaminanti facilmente biodegradabili con nocività potenziale facilmente riducibile dall'ambiente;

*II Classe:* contaminanti ad azione tossica ma accumulabili negli ecosistemi acquatici;

*III Classe:* contaminanti ad azione notevolmente tossica ed accumulabili nella catena alimentare.

Si può osservare che non per tutti i parametri indicati nella tabella è stato possibile definire la soglia di rischio. Per alcuni metalli, quali lo stagno, è stato definito il rapporto tra il limite effettivo ed il limite teorico che nel caso specifico è risultato pari all'unità. Questo per significare che non esiste alcuno scostamento, in detto particolare caso, tra il valore teorico e la soglia di rischio e che la concentrazione massima di 10 mg/l, fissata per lo stagno in uno scarico, è altamente protettiva per il corpo idrico ricettore (v. tab. 1 e seguenti).

## TECNICHE DI CONTROLLO

Una stima diretta del grado di inquinamento di uno scarico è attuabile attraverso il controllo analitico: presupposto fondamentale per la realizzazione di tecnologie depurative e per la valutazione della funzionalità degli impianti di trattamento.

L'operazione di controllo verifica, in un sistema di grandezze interdipendenti, lo squilibrio e le anomalie che uno scarico inquinante può determinare.

La finalità di tale metodologia è l'individuazione delle cause e la valutazione degli effetti per attuare, in tempi reali, la normalizzazione della situazione di equilibrio.

È intuibile che l'evento basilare per l'attendibilità delle determinazioni analitiche è un corretto campionamento, fase primaria di ogni procedimento analitico condizionante il risultato di tutte le operazioni successive. Il campione prelevato deve risultare rappresentativo delle reali condizioni quali-

quantitative dello scarico (v. art. 1 comma e ed art. 9 comma III e V della L. 10.5.1976, n. 319) e si deve redigere un verbale in quadruplica copia.

I parametri che caratterizzano il tipo di inquinamento sono generalmente raggruppati secondo un ordine di priorità correlato alla loro influenza sull'ambiente:

– Parametri potenzialmente tossici ed accumulabili negli ecosistemi acquatici (As, Cd, Cr IV, Hg, Pb, Fenoli, pesticidi);

– Parametri potenzialmente tossici ma non accumulabili (Al, Ba, B, Cr III, Fe, Mn, Ni, Cu, Zn,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , R-CHO, Oli, tensioattivi);

– Parametri con nocività facilmente attenuata dalle risorse del corpo idrico ricettore (temperatura, colore, solidi sospesi, solidi sedimentabili, BOD, COD, solfiti, fluoruri,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ , oli).

### Temperatura

La temperatura ha un'influenza sulle fasi di sedimentazione, sulla maggior parte delle reazioni chimiche e biochimiche e può risultare significativa per rilevare la presenza di scarichi industriali. Questo parametro regola la solubilità dell'ossigeno nell'acqua influenzando la cinetica di reazione. I due effetti (chimico e biochimico) sono tra loro contrastanti: la solubilità dell'ossigeno diminuisce al crescere della temperatura mentre la reattività aumenta con l'aumentare della stessa. La determinazione viene eseguita al momento del prelievo del campione, con un termometro a scala centigrada.

### Torbidità

La torbidità di uno scarico è caratterizzata dalla presenza di sostanze organiche ed inorganiche in forma di sospensioni colloidali o di dispersioni grossolane. È un parametro utile per lo studio di eventuali trattamenti chimici e per il controllo di quelli convenzionali. La sua misura, nel caso di effluenti depurati, dà un'indicazione del grado di eliminazione del materiale sospeso. La determinazione viene effettuata con turbidimetri o nefelometri. Il primo apparecchio misura l'intensità della luce trasmessa, il secondo l'intensità della luce riflessa dalle particelle sospese quando sono colpite da un raggio luminoso a  $90^\circ$



Tabella 1

<b>I CLASSE:</b>	Sostanze facilmente biodegradabili o comunque dotate di una (F.M.x4) nocività potenziale facilmente riducibile nell'ambiente. LC 50 a 96 H (Pesci) EC 50 a 48 H (Dafnia) $\leq 100$ mg/L IC 50 a 72 H (Alghe)
<b>II CLASSE:</b>	Sostanze ad azione tossica, accumulabili negli ecosistemi (F.M.x2) acquatici LC 50 a 96 H (Pesci) EC 50 a 48 H (Dafnia) $\leq 10$ mg/L; BFC = 100 IC 50 a 72 H (Alghe) $\text{LogK}_{ow} = 3$
<b>III CLASSE:</b>	Sostanze ad azione notevolmente tossica ed accumulabile nelle (F.M.x1) catene alimentari LC 50 a 96 H (Pesci) EC 50 a 48 H (Dafnia) $\leq 1$ mg/L IC 50 a 72 H (Alghe)

Leggenda: FM = Fattore moltiplicativo  
LC = concentrazione letale  
EC = concentrazione effettiva

BCF = Fattore di bioaccumulo  
 $K_{ow}$  = coefficiente di ripartizione  
n-ottanolo-acqua

*Contaminanti di I Classe – Confronto tra i limiti della tabella A, C ( $L_a$ ,  $L_c$ ) L. 319/76  
e limiti desunti dalla soglia di rischio*

N.	Parametro	S.R.	F.M.	LT	$L_A$	$L_A/LT$	$L_C/LT$
1	pH	6-9	n.d.	—	5,5-9,5	—	—
2	Temp.	+ 10%	n.d.	—	s+ °C	—	—
3	colore	imprec.	—	—	n.p.dil.1:20	—	—
4	odore	imprec.	—	—	non causa inconven.	—	—
5	materiali grossolani	Imprec.	—	—	ass.	—	—
6	materiali sedimentab.	imprec.	—	—	0,5	—	—
7	Materiali in sospensione mg/L	20	4	80	80	1	2,25
8	BOD5 mg/L	10	4	40	40	1	6,25
9	COD mg/L	40	4	160	160	1	3,13
29	Solfuri	0,2	4	0,8	1	1,25	2,5
30	SO <sub>3</sub> =	imprec.	—	—	1	—	—
31	SO <sub>4</sub> = mg/L	imprec.	—	—	1000	—	—
32	Cl <sup>-</sup> mg/L	imprec.	—	—	1200	—	—
33	F <sup>-</sup> mg/L	1,5	4	6	6	1	1
35	NH <sub>3</sub> tot mg/L	1	4	4	15	3,75	7,5
38	grassi oli anim. e veg.	imprec.	—	—	20	—	—

*Contaminanti di II Classe – Confronto tra i limiti della tabella A, C (L<sub>a</sub>, L<sub>c</sub>) L. 319/76  
e limiti desunti dalla soglia di rischio*

N.	Parametro	S.R.	F.M.	L <sub>T</sub>	L <sub>A</sub>	L <sub>A</sub> /L <sub>T</sub>	L <sub>C</sub> /L <sub>T</sub>
11	AL mg/L	0,5	2	1	1	1	1
13	Ba mg/L	10	2	20	20	1	–
14	B mg/L	1	2	2	2	1	1
16	Cr III mg/L	imprec.	–	–	2	–	–
18	F <sup>–</sup> mg/L	1	2	2	2	1	1
19	Mn mg/L	1	2	2	2	1	2
21	Ni mg/L	1	2	2	2	1	2
23	Cu mg/L	0,02	2	0,04	0,1	2,5	10
25	Su mg/L	5	2	10	10	1	–
26	Zu mg/L	0,25	2	0,5	0,5	1	2
27	CN <sup>–</sup> mg/L	0,1	2	0,2	0,5	2,5	5
28	Cl <sub>2</sub> attivo mg/L	0,05	2	0,1	0,2	2	3
34	Ptotale mg/L	0,25	2	0,5 10	(0,5) 20	(1) 20	(1)
39	Oli min. mg/L	imprec.	–	–	5	–	–
41	Aldeidi mg/L	imprec.	–	–	1	–	–
42	Solv. org. arm. mg/L	0,1	2	0,2	0,2	1	–
43	Solv. org. azot. mg/L		2	0,2	0,1	2	–
44	Solv. clor. mg/L	0,0001	2	0,0001	1	10.000	–
45	Tensioattivi mg/L	1	2	2	2	1	1

*Contaminanti di III Classe – Confronto tra i limiti della tabella A, C (L<sub>a</sub>, L<sub>c</sub>) L. 319/76  
e limiti desunti dalla soglia di rischio*

N.	Parametro	S.R.	F.M.	L <sub>T</sub>	L <sub>A</sub>	L <sub>A</sub> /L <sub>T</sub>	L <sub>C</sub> /L <sub>T</sub>
12	As mg/L	0,5	1	0,5	0,5	1	1
15	Cd mg/L	0,01	1	0,01	0,02	2	2
17	CrVI mg/L	0,2	1	0,2	0,2	1	1
20	Hg mg/L	0,005	1	0,005	0,005	1	1
22	Pb mg/L	0,1	1	0,1	0,2	2	3
24	Se mg/L	0,01	1	0,01	0,3	3	3
42	Fesoli tot. mg/L	0,1	1	0,1	0,3	5	5
46	Pesticidi clorurati mg/L	0,005	1	0,005	0,05	10	5
47	Pesticidi fosforati mg/L	0,05	1	0,05	0,1	2	1



# NORME PER LA TUTELA DELLE ACQUE DALL'INQUINAMENTO

## Titolo I

### FINALITÀ DELLA LEGGE E COMPITI DELLO STATO

#### Art. 1

La presente legge ha per oggetto:

(omissis)

e) il rilevamento sistematico delle caratteristiche qualitative e quantitative dei corpi idrici.

## Titolo IV

### REGOLAMENTAZIONE DEGLI SCARICHI

#### Art. 9

(omissis)

La misurazione degli scarichi si intende effettuata subito a monte del punto di immissione nei corpi ricettori di cui all'articolo 1, lettera a), della presente legge, salvo quanto prescritto al penultimo comma del presente articolo. Tutti gli scarichi devono essere resi accessibili per il campionamento da parte dell'autorità competente per il controllo nel punto assunto per la misurazione.

(omissis)

L'autorità competente per il controllo è autorizzata ad effettuare all'interno degli insediamenti produttivi tutte le ispezioni che essa ritenga necessarie per l'accertamento delle condizioni che danno luogo alla formazione degli scarichi. Essa può richiedere che scarichi parziali contenenti le sostanze di cui al punto 10 della tabella A e C, allegate alla presente legge, subiscano un trattamento particolare prima della loro confluenza nello scarico generale.

rispetto alla fotocellula dell'apparecchio (v. fig. 1 turbidimetri ad assorbanza/trasmittanza e turbidimetri a forward scattering, side scattering). La determinazione quantitativa viene ricavata da una curva di calibrazione preparata in precedenza con soluzioni standards di terra da follone (polvere di diatomee  $\text{SiO}_2$ ), i risultati vengono poi espressi in mg/l di  $\text{SiO}_2$ . Alcuni dispositivi hanno le scale di lettura direttamente in unità Jackson (JTU Jackson turbidity units) o in FTU (formation turbidity units) esistono comunque dei fattori di conversione, nel caso dell' $\text{SiO}_2$ , per esempio, il rapporto  $\text{SiO}_2/\text{JTU} = 0,4$ .

#### Colore

Il colore è un altro parametro significativo nell'analisi degli scarichi industriali perché permette di indirizzare il controllo analitico verso la ricerca di

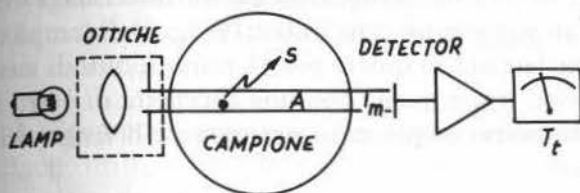
particolari composti chimici aventi specifiche caratteristiche cromatiche.

La determinazione viene eseguita per via spettrofotometrica, previa filtrazione del campione, si valuta l'intensità di colore dell'acqua misurandone l'estinzione alla lunghezza d'onda di 420 nm confrontandola con una curva di taratura preparata da soluzioni di cloro-platinato di potassio e cloruro di cobalto (soluzione di Hazen). Il risultato viene espresso in unità di colore in cui al valore 1 corrisponde 1 mg/l della soluzione di Hazen.

#### pH

Il pH è definito come il logaritmo del reciproco dell'attività degli ioni idrogeno. Per le soluzioni acquose l'attività può essere assimilata alla concentrazione essendo unitario il coefficiente di attività; per-

A) TURBIDIMETRO AD ASSORBANZA/TRASMITTANZA



B) TURBIDIMETRO A FORWARD SCATTERING E SIDE SCATTERING (DIFFUSIONE SECONDARIA)

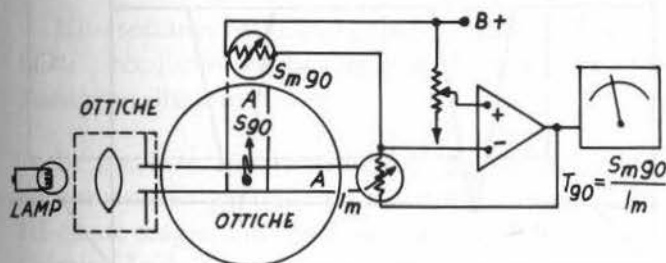


Fig. 1

tanto il pH può essere espresso in forma analitica dalla relazione:

$$\text{pH} = -\log H_3O^+$$

La scala di misura si estende da 0 a 14 unità. L'intervallo 0-7 comprende concentrazioni di ioni idrogeno che conferiscono acidità ad una soluzione acquosa mentre l'intervallo 7-14 definisce l'esistenza di un campo alcalino.

Gli scarichi industriali hanno valori di pH molto variabili; pertanto la sua misura diventa una necessità per una serie di ragioni:

- i micro organismi, responsabili della demolizione della sostanza inquinante, sono sensibili alle variazioni di pH e la loro azione degradativa è possibile solo in un determinato intervallo ( $5 \leq \text{pH} \leq 10$ );

- i trattamenti chimici degli scarichi mediante flocculazione e precipitazione con coagulanti sono funzione della concentrazione degli ioni idrogeno e del tipo di flocculante adoperato (v. fig. 2).

Il metodo consente la misura della concentrazione idrogenionica impiegando un elettrodo di vetro combinato con un elettrodo di riferimento a calomelano (v. fig. 3).

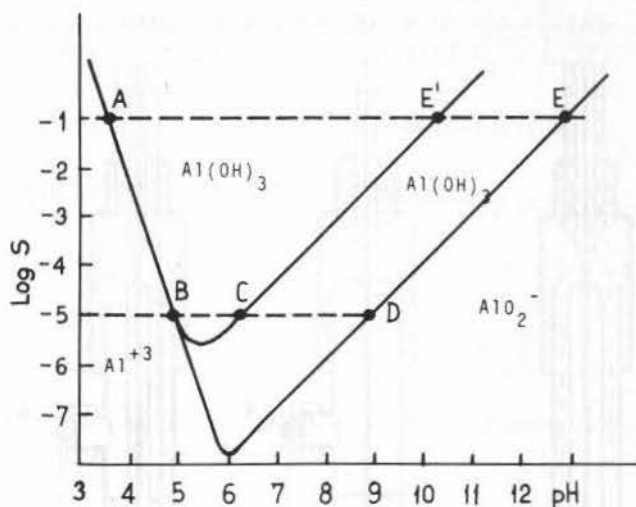


Fig. 2 - Andamento della solubilità dell'idrossido di alluminio in funzione del pH IMPI come chiaroflocculante nelle acque reflue.

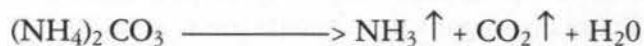
### Solidi totali, solidi sospesi e sedimentabili

I solidi totali rappresentano il residuo che rimane dopo aver evaporato tutta la fase liquida a 103-105 °C. Questo materiale è costituito da sostanze organiche ed inorganiche oltre ai solidi sospesi e disciolti.

Le sostanze organiche vengono determinate dalla perdita di peso tra il residuo dei solidi a 105 °C e le ceneri dopo riscaldamento in muffola a 600 °C. In prossimità di questa temperatura avviene la combustione di tutti i composti organici secondo le reazioni:



Il valore delle ceneri rappresenta la quantità delle sostanze minerali presenti; i componenti inorganici restano inalterati fino alla temperatura di 600 °C; i sali di ammonio ed i composti che evidenziano una decomposizione sin dalla temperatura di 350 °C secondo il seguente schema:



non vengono determinati o sono parzialmente eliminati.



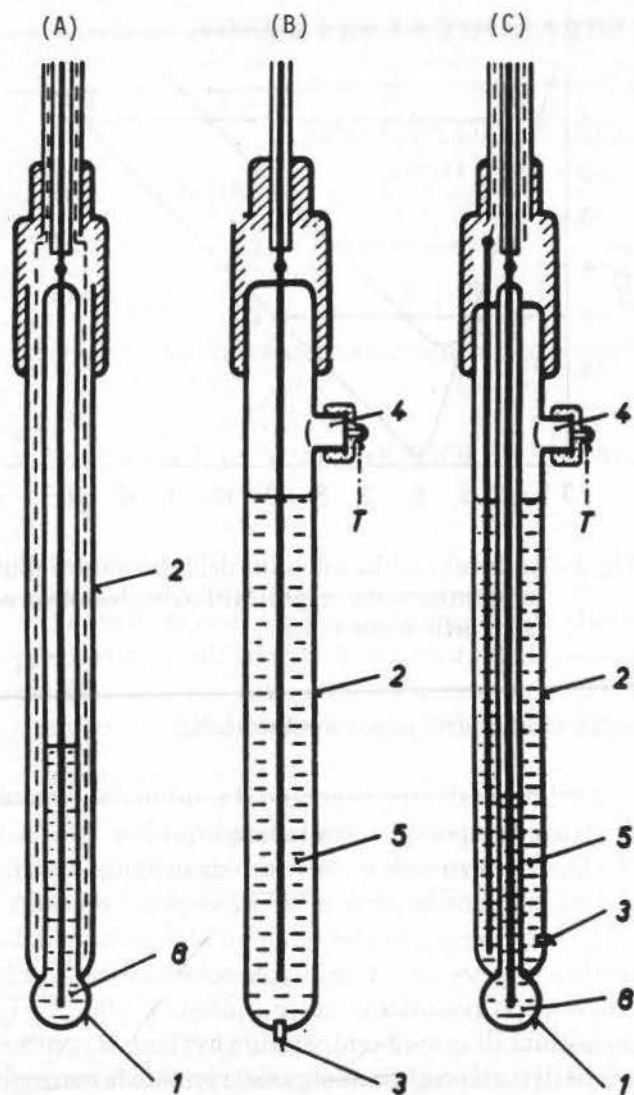


Fig. 3 - Rappresentazione schematica di un elettrodo di misura (A), di riferimento (B) e monotubolare combinato (C).

#### *Solidi sospesi*

La misura si esegue filtrando una quantità nota di campione su filtro da  $0,45 \mu$  previa taratura dello stesso. Il filtrato essiccato a  $105^\circ\text{C}$  e dosato gravimetricamente dà i solidi sospesi, se calcinato in muffola e pesato nuovamente permette di distinguere le sostanze organiche da quelle minerali.

#### *Solidi sedimentabili*

I solidi sedimentabili sono quelli che in condizioni di quiete sedimentano, sotto l'azione della forza di

gravità, entro un determinato periodo di tempo (1-2 ore). La determinazione si esegue introducendo 1 litro di campione in un cono Imhoff (v. fig. 4). Il campione viene lasciato in quiete per 45 minuti, quindi viene ruotato leggermente con una bacchetta di vetro in senso orario e antiorario per staccare il fango dalle pareti.

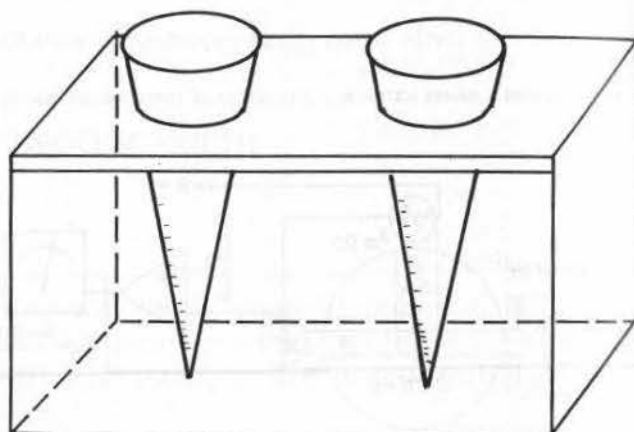


Fig. 4 - Dispositivo a coni IMHOFF per la valutazione dei solidi sedimentabili.

Dopo 15 minuti si legge il volume di fango sedimentato sul fondo e si esprime il risultato in ml/l. Questa quantificazione ha la sua importanza per valutare l'andamento del processo e per studiare il dimensionamento delle vasche di sedimentazione.

#### *Domanda biochimica di ossigeno*

Il BOD è un parametro significativo per la valutazione del carico organico di un'acqua. Il saggio esprime la quantità di ossigeno necessaria per l'ossidazione biochimica delle sostanze contenute nell'acqua. Detta determinazione tende a riprodurre in Laboratorio le condizioni che si possono verificare normalmente nei corsi d'acqua e negli impianti di tipo biologico. Quando in un corpo idrico vengono immessi scarichi urbani o industriali contenenti sostanze organiche biodegradabili, avviene un processo di autodepurazione. Tale processo è influenzato da alcuni parametri quali:

- temperatura;
- pH;

- ossigeno disciolto;
- agenti tossici e/o nitrificanti.

La richiesta di ossigeno è in genere dovuta a tre classi di sostanze:

I – composti organici i cui atomi di carbonio vengono utilizzati dai microorganismi come alimento per le varie attività vitali (accrescimento, respirazione, riproduzione);

II – composti ossidabili dall'azoto e utilizzabili come fonte di energia da batteri specifici come *Nitrosomonas*, *Nitrobacter*;

III – sostanze ossidabili chimicamente ( $\text{Fe}^{\text{II}}$ ,  $\text{S}^{--}$ ,  $\text{SO}_3^{--}$ , ecc.) che possono reagire direttamente con l'ossigeno disciolto.

Le sostanze appartenenti alle prime due classi consumano ossigeno per via biochimica; quelle della III classe reagiscono con l'ossigeno disciolto per via chimica. La determinazione del BOD riguarda fondamentalmente le sostanze della I e II classe e viene eseguita in bottiglie da BOD. Il campione deve essere diluito, a seconda del carico organico 1:50, 1:1000 per carichi organici medi, 1:10.000 per carichi organici elevati.

Al campione diluito va aggiunta una soluzione di nutrienti (sali di calcio, ferro e magnesio, tamponata a  $\text{pH} = 7.2$ ) e dopo areazione introdotto in due bottiglie di BOD; in una si fissa subito l'ossigeno e l'altra si mette in termostato a  $20^\circ\text{C}$  per 5 giorni in completa oscurità. La determinazione dell'ossigeno consumato è eseguita secondo il metodo di Winkler; si tratta fondamentalmente di una reazione iodometrica descritta in fig. 5). Esistono apparecchiature respirometriche in grado di registrare il consumo di ossigeno e quindi il BOD in tempi molto più ristretti (fig. 6).

### Ossigeno disciolto

La determinazione dell'ossigeno disciolto è utile per valutare l'andamento dei processi di autodepurazione ed è anche un indice del grado di setticizia di acque superficiali inquinate. Si può misurare per via iodometrica (v. fig. 5) o per via potenziometrica con un elettrodo specifico per ossigeno (v. fig. 7-8).

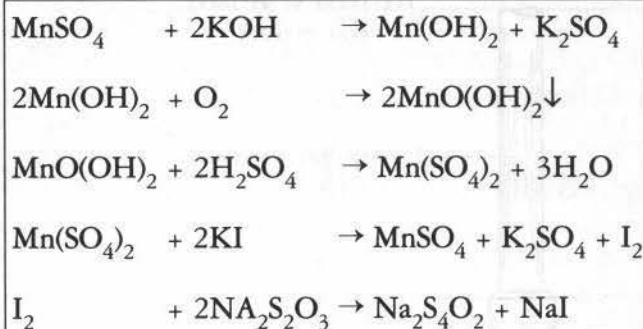


Fig. 5 – Reazioni fondamentali nella determinazione dell'ossigeno secondo Winkler.

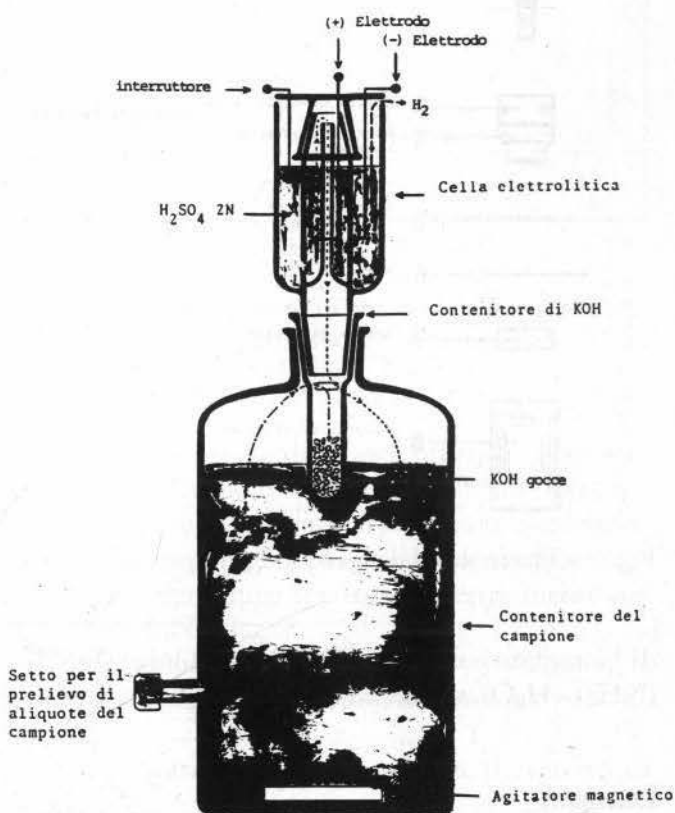


Fig. 6 – Apparecchiatura respirometrica per la determinazione del  $\text{BOD}_5$  e per test di biodegradabilità.

### Domanda chimica di ossigeno

Il COD misura l'ossigeno necessario per l'ossidazione chimica diretta di sostanze inorganiche ed organiche riducenti. La misura viene eseguita con bicomato di potassio in ambiente acido per acido solforico, in presenza di catalizzatori ( $\text{Ag}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Hg}_2\text{SO}_4$ ), a caldo per 2 ore, e titolazione dell'eccesso



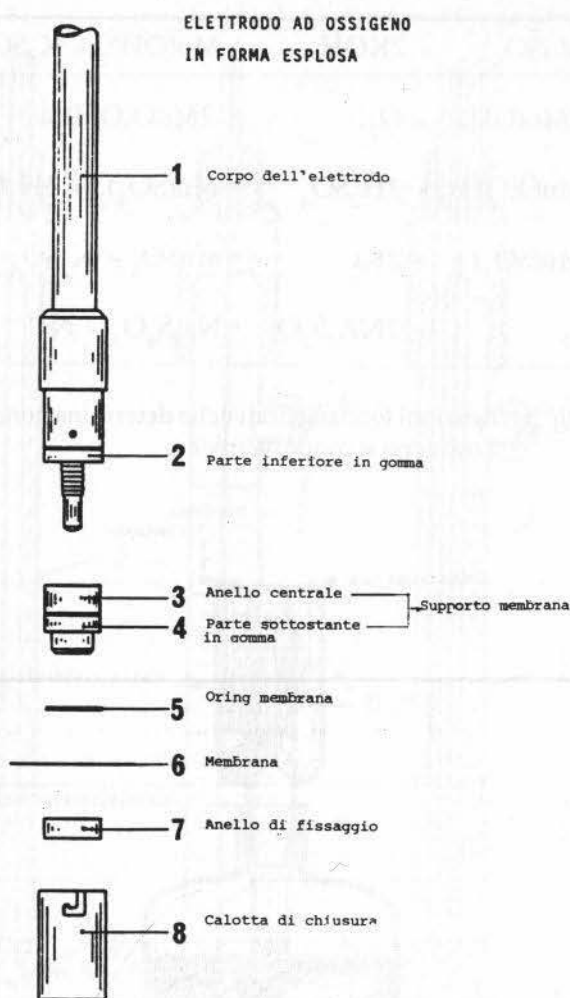


Fig. 7 – Elettrodo ad ossigeno in forma esplosa.

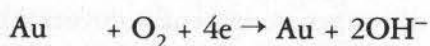
di bicromato con solfato ferroso ammonico ( $\text{FeSO}_4 \cdot (\text{NH}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) utilizzando ferroina come indicatore.

### Detergenti

La presenza di detergenti in acque di scarico costituisce un indice di inquinamento di origine urbana ed in alcuni casi può essere di origine industriale.

Il principio attivo nella formulazione dei detergenti è di tipo anionico, non ionico, cationico ed anfotico. I più diffusi sono i detergenti anionici ed i non ionici etossilati. La misura degli anionici viene fatta con il metodo al blu di metilene per via spettrofotometrica. Si forma tra blu di metilene e tensioattivo un complesso colorato che presenta un'estinzione a 652 nm. La retta di calibrazione viene

### CATODO (Au)



### ANODO (Ag)



Fig. 8 – Determinazione dell'ossigeno disciolto per via potenziometrica con elettrodo specifico.

ottenuta da una soluzione madre di aerosol (etil-esil-solfo succinato di sodio). La formazione del complesso colorato è rappresentata in fig. 9. In fig. 10 è riportata l'apparecchiatura per la determinazione della biodegradabilità dei detergenti con fanghi attivi.

### Sostanze oleose organiche minerali (SOOM)

Le sostanze tipo grassi, oli, idrocarburi pesanti hanno effetti deleteri sugli impianti di trattamento in quanto inibiscono i processi di digestione. La misura serve a giustificare ed interpretare certe inefficienze degli impianti di trattamento e, nel caso di acque inquinate superficialmente, la mancanza di ossigenazione naturale e la produzione di cattivi odori.

Il metodo consiste nell'estrarre a pH acido ( $\text{pH}=2$ ) il campione con freon 113 o con  $\text{CCl}_4$  e lettura

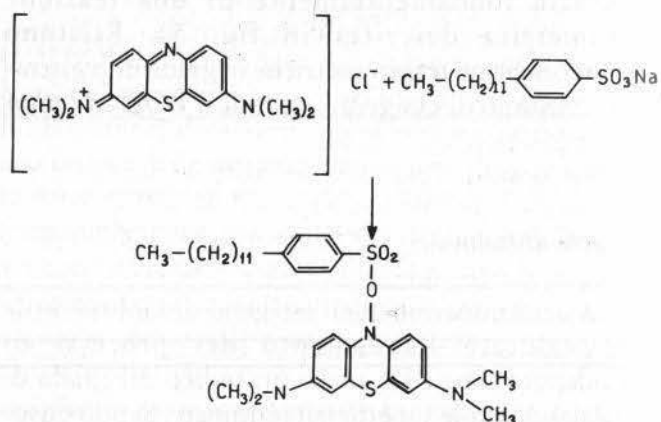


Fig. 9 – Reazione di complessazione blu di metilene tensioattivo anionico

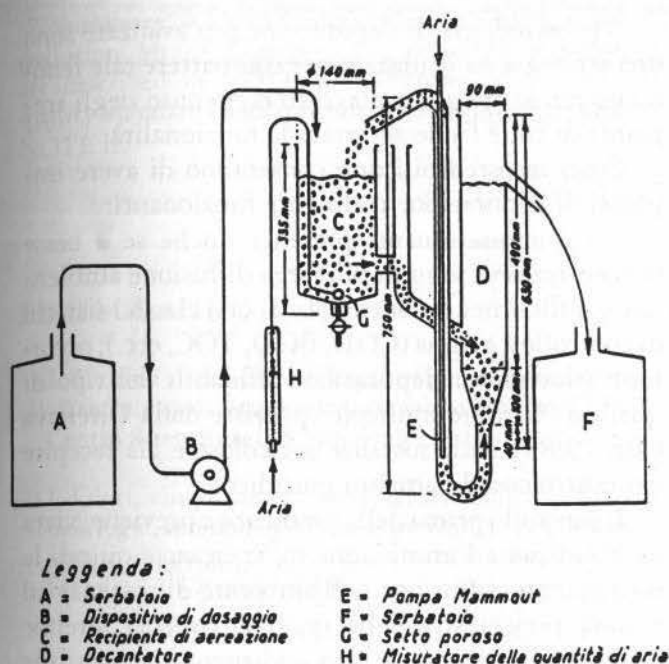


Fig. 10 – Apparecchiatura per la determinazione della biodegradabilità dei detergenti con fanghi attivi.

dell'estratto all'IR nel campo di frequenze 3.200 e 2.700  $\text{cm}^{-1}$ .

Si riporta in fig. 11 il cromatogramma di uno standard di una miscela di n-esadecano, isottano e benzene.

#### Azoto organico, ammonico, nitroso e nitrico

La determinazione dell'azoto nelle forme organico, ammonico, nitroso e nitrico ha una sua utilità ai fini dell'andamento del ciclo riduttivo ed ossidativo delle sostanze organiche azotate tipo proteine, amminoacidi.

I composti dell'azoto possono avere anche origine industriale. Un incremento della concentrazione dell'azoto ammonico, prodottosi per riduzione, comporta una diminuzione dell'azoto organico. Nella fase di ossidazione iniziale l'azoto ammonico diminuisce mentre aumentano le concentrazioni dell'azoto nitroso e nitrico. Se l'ossidazione è condotta in modo completo i nitrati vengono totalmente eliminati. La presenza simultanea di nitriti e nitrati può significare un processo ossidativo in atto ed un inizio di anaerobiosi riduttiva dei nitrati.

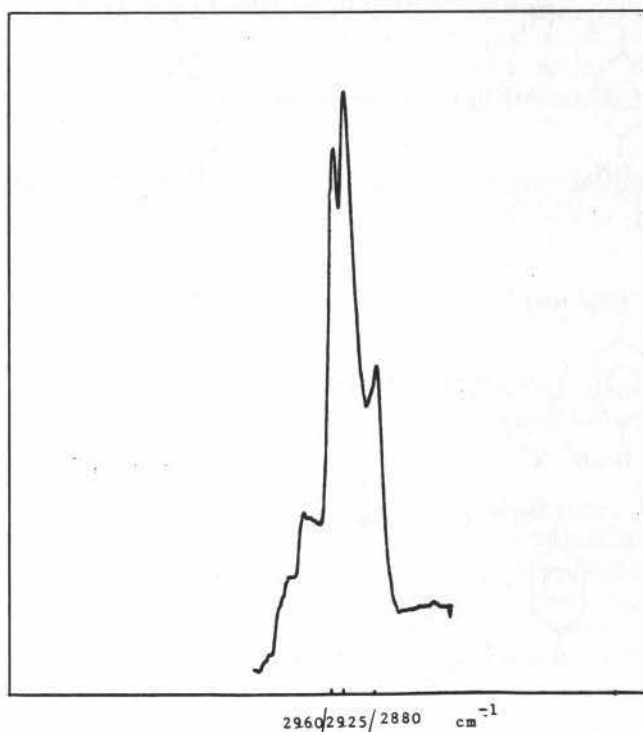


Fig. 11 – Cromatogramma di una miscela standard di N-Esadecano, Iso, ottano e benzene (37.5 : 37.5 : 25%).

La determinazione dell'azoto organico viene eseguita mineralizzando l'azoto, in ambiente acido, e trasformandolo in bisolfato di ammonio. Successivamente per "stripping", a pH alcalino, si libera ammoniaca che si determina spettrofotometricamente con il reattivo di Nessler.

Se il campione risulta colorato si esegue una distillazione raccogliendo l'azoto ammonico su acido bórico.

L'azoto nitroso si determina con il reattivo di Griess.

La reazione comporta la formazione di un colorante azoico ottenuto per diazotazione tra acido solfanilico e lo ione  $\text{NO}_2^-$  copulando il diazocomposto con a-naftalammina in soluzione acida, per acido acetico, secondo lo schema di fig. 12.

#### Metalli (Cd, Fe, Mn, Ni, Pb, Cu, Sn)

I metalli generalmente provengono da industrie galvaniche, estrattive, siderurgiche o da altri impianti chimici.



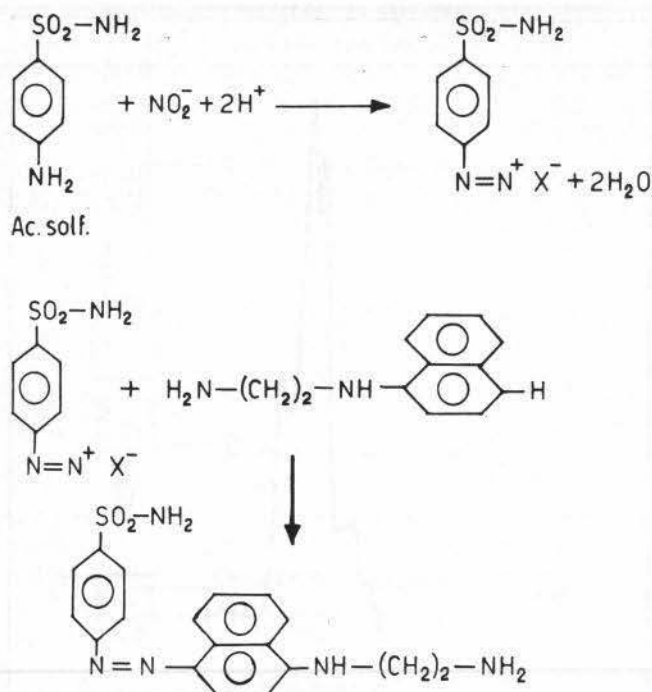


Fig. 12 – Reazione di diazotazione e copulazione nella determinazione dello ione nitroso.

Possono presentare proprietà tossiche e pertanto inquinare pericolosamente le acque ricettrici. La conoscenza delle loro concentrazioni è indispensabile per poter impiegare quelle particolari tecnologie di trattamento atte a ridurle al di sotto dei limiti di tossicità.

Le determinazioni quantitative possono essere accompagnate da saggi biologici per stabilire di volta in volta i limiti di tolleranza che possono essere influenzati da effetti sinergici.

L'analisi quantitativa dei metalli si esegue usualmente per spettroscopia di assorbimento atomico, metodo analitico molto versatile basato sul principio della risonanza spettroscopica.

## CONCLUSIONI

Dall'analisi delle problematiche esposte meritano particolare attenzione alcuni aspetti analitici e tecnologici del controllo:

- un controllo “sistemico” e puntuale degli impianti di depurazione è la base fondamentale per la prevenzione dell'inquinamento;

- le tecnologie di depurazione più avanzate sono una strategia da utilizzare per combattere tale fenomeno fermo restando un costo contenuto degli impianti di cui è facile accertare la funzionalità.

Costi insostenibili non consentono di avere impianti di depurazione realmente funzionanti:

- i microinquinanti presenti, anche se a basse concentrazioni, sono di più larga diffusione ambientale e difficilmente controllabili con i classici sistemi di controllo a griglia (COD, BOD, TOC, ecc.); occorrono strategie di depurazione affidabili del tipo di quelle a “barriere multiple” previste dalla Direttiva CEE 79/831 sulle sostanze pericolose e già recepite nel nostro coordinamento giuridico.

Il controllo prima della produzione previene, vieta e/o condiziona l'immissione sul mercato e quindi la conseguente diffusione nell'ambiente di sostanze ad elevata pericolosità delle quali altrimenti sarebbe difficoltoso, oneroso se non addirittura impossibile verificarne lo smaltimento.

La barriera alla nuova tecnologia di *produzione* si sta rivelando un efficace mezzo di riduzione dell'inquinamento in fase di produzione; la barriera relativa all'*uso*, un modo per educare gli utenti sui rischi connessi con l'utilizzazione e l'abuso non corretto di dette sostanze; quella relativa allo *smaltimento*, un idoneo mezzo per consentire un efficace smaltimento di ciascun prodotto.

**Riassunto.** – Nel presente lavoro gli AA. analizzano vari aspetti dell'inquinamento delle acque prendendo particolarmente in considerazione, nella NOTA I, il concetto di inquinamento, le fonti inquinanti ed il meccanismo dell'inquinamento. Nella NOTA II vengono considerati il significato ambientale degli standards di qualità e le tecniche di controllo.

**Résumé.** – En ce travail les AA. analysent les différents aspects de la pollution des eaux en prenant surtout en considération, dans la I.ère annotation, l'idée de la pollution, les sources polluantes et les rouages de la pollution. Dans la II.ème annotation on considère le signifié de milieu des standards de qualité, et les techniques de contrôle.

**Summary.** — The AA. analyze several aspects of water pollution. Meaning, origin and mechanism of pollution are described in NOTE I; environmental meaning of quality standards and control methods are discussed in NOTE II.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) L. Olori ed altri: «Criteri di qualità per le acque destinate all'uso umano». Acque per uso potabile. Editrice CIESSE, Centro Scientifico Internazionale, Milano 1989;
  - 2) L. Olori: «Inquinamento delle falde acquifere». Atti del Convegno Internazionale su: Inquinamento delle acque: sintesi di controllo, diritto d'informazione. Albano Laziale, 14-15 aprile, 1988;
  - 3) L. Olori, M. Ottaviani, P. Morgia, E. Veschetti: «Contaminazione accidentale delle acque di falda: problematiche emergenti». Acque per uso potabile. Vol. I — Editrice CIESSE — Centro Scientifico Internazionale — Milano, pagg. 643-680, 1988;
  - 4) L. Olori, R. Lombardi, P. Morgia: «Acque per uso umano». Rivista Italiana di Igiene, Anno XLVIII, n. 3-4, 1988;
  - 5) Who: «Guidelines for drinking water quality». World Health Organization, Geneve, 1984;
  - 6) Neely W.B.: «Chemicals in the enviroment: Distribution, Transport, fate, analysis». Marcel Dekker Inc., New York, 1970;
  - 7) Calamari D., Vighi M., Pestalozza E.: «Applicazione di un modello per lo studio della distribuzione ambientale delle sostanze organiche». S.IT.E., Atti, 5, 13, 1985.
-



STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO MILITARE  
FIRENZE

Direttore: Magg. Gen. chim. farm. Gianfranco POLIDORI  
SERVIZIO LAVORAZIONI

Capo Servizio: Ten. Col. chim. farm. Giocondo SANTONI

**GLI ERBICIDI: ASPETTI TATTICI E TOSSICOLOGICI**

**Giocondo Santoni**

**INTRODUZIONE**

Per erbicida si intende in senso lato ogni composto capace di uccidere o danneggiare le piante; possono essere usati per impedire la crescita o eliminare parti della pianta. Per più di un secolo sono stati usati prodotti chimici per il controllo della vegetazione non voluta, quali acido solforico, sodio clorato, sodio arsenico, ferro solfato ecc., prodotti frequentemente difficili da maneggiare, molto tossici e scarsamente specifici. Negli anni '30 molti studi furono iniziati per trovare composti ad azione specifica e le ricerche hanno avuto particolare impulso negli ultimi 20 anni a causa della diffusione sempre maggiore di pratiche monocolturali e della meccanizzazione delle operazioni colturali.

Dall'inizio del secolo sono stati usati vari erbicidi inorganici, ma il più importante sviluppo si ebbe con l'introduzione dei fenossi-derivati e di altre sostanze che mimavano l'azione degli ormoni vegetali: derivati clorurati dell'acido fenossiacetico, quali il 2,4-D (ac. 4-dicloro-fenossiacetico) e il 2,4,5-T (ac. 2,4,5-tricloro-fenossiacetico), anche come esteri n- o iso-butilici; derivati arsenorganici, quale l'acido cacodilico e il suo sale sodico; altri composti tipo il picloram (ac. 4-amino-3,5,6-tricloropicolinico). I Clorofenossi-composti furono introdotti in uso nel 1946 e, fra i derivati bipiridilici, del paraquat, sintetizzato nel 1882, furono scoperte le proprietà erbicide solo nel 1959.

Gli erbicidi possono essere usati ai fini tattici contro foreste e boscaglie, lungo strade, fiumi e basi militari, ma possono essere usati anche contro i campi coltivati del nemico. L'impiego di queste sostanze, disseminate quasi esclusivamente con i mezzi aerei, può avere pertanto lo scopo di permettere la ricognizione aerea del territorio o di provocare un danno alle risorse alimentari del nemico nei territori non controllati militarmente.

Tre dei più importanti erbicidi usati dagli U.S.A. nel

Vietnam erano composti come segue. L'Agente Blu era una miscela 2,5:1 di dimetilarseniato di sodio e di acido cacodilico. L'Agente Bianco era una miscela 4:1 di 2,4-D e picloram. L'Agente Arancio era una miscela 1:1 di 2,4,5-T e 2,4-D.

Gli erbicidi possono essere classificati in base alla loro struttura, in: inorganici (arseniti, clorati, acido solforico) e organici; questi ultimi a loro volta possono essere suddivisi in:

- fenossiacidi clorurati;
- acidi alifatici clorurati;
- carbammati e alcool allilico;
- uree sostituite;
- triazine (atrazina);
- fenoli sostituiti;
- bipiridili (paraquat).

Gli erbicidi possono essere classificati anche in base alla loro selettività di azione o di specie.

Sono selettivi:

- ormoni della crescita (2,4-D, 2,4,5-T, picloram);
- fitotossici (acidi alifatici clorurati);
- selettivamente assorbiti dal suolo (fenoli sostituiti);

Sono considerati non selettivi (agiscono su qualsiasi pianta):

- alcool allilico;
- composti inorganici;
- bipiridili (paraquat);
- essiccanti (ac. cacodilico);
- sterilizzanti del terreno (5-bromo-3-sec-butil-7-metiluracile o bromacil, 3-p-cloro fenilmetilurea o monuron).

**MECCANISMO DELL'AZIONE ERBICIDA**

Può essere fatta una distinzione tra erbicidi e defolianti, anche se i meccanismi di azione non sono ancora comple-

tamente noti. Gli erbicidi sono composti che si applicano al suolo, poco solubili in acqua, molto persistenti, rapidamente diffusibili verso le radici superficiali della pianta. Essi agiscono particolarmente sulle erbe nocive in quanto queste assorbono i composti in misura molto superiore a quello di piante, quali i cereali, che hanno radici molto più profonde e meno permeabili. Questi composti agirebbero inibendo le tappe della fotosintesi quando nei granuli di clorofilla l'acqua viene scissa in idrogeno e ossigeno e si formano ATP e NADPH con l'aiuto dell'energia radiante (Albert, 1968). Gli erbicidi dovrebbero manifestare quindi tossicità selettiva per le piante e non essere tossici per i mammiferi. Agli erbicidi appartengono le triazine, le feniluree e i bipiridili.

I defolianti sono invece dispersi sulle foglie e agiscono a basse dosi come il normale ormone della crescita: l'auxina (acido beta-indolacetico) cui i principali defolianti sono correlati. Le foglie comunque risultano incapaci di metabolizzare completamente il composto tossico e cadono per eccessiva crescita. Ad alte dosi i defolianti bloccano gli effetti dell'ormone agendo come antagonisti.

Un'altra ipotesi spiegherebbe l'azione dei defolianti: le auxine agirebbero controllando la sintesi dell'etilene da parte della pianta. Questa sostanza può causare caduta delle foglie, alterazioni della fioritura e della crescita delle piante. Livelli anormalmente alti di auxine o la somministrazione di sostanze con alta attività auxino-simile, come il 2,4-D e il 2,4,5-T innalzerebbero i livelli di etilene fino a provocare la caduta foliare.

Alcuni erbicidi agiscono preferenzialmente sui tessuti in via di accrescimento: concentrazioni dell'ordine di  $10^{-8}$  M stimolano la crescita, mentre a concentrazione più elevate ( $10^{-4}$  M) la inibiscono. Altri erbicidi possono agire inibendo certe attività enzimatiche, come i composti arsenicali che bloccano i gruppi SH di molti enzimi fra cui le deidrogenasi.

Le sostanze fenoliche possono influire anche sulla crescita degli stessi microrganismi del terreno e poiché l'attività di questi organismi è fondamentale per la conservazione della struttura del suolo, specialmente nelle zone tropicali, l'uso di tali prodotti può avere gravi conseguenze ecologiche.

Dopo spandimento sulle foglie dell'estere isopropilico del 2,4-D è stato dimostrato che l'acido libero può migrare in tutte le altre parti del vegetale. Il 2,4-D può inoltre accumularsi negli organi di riserva.

Altri erbicidi possono essere metabolizzati in prodotti non tossici per le piante. Per esempio la simazina nel

mais viene idrossilata e il prodotto del metabolismo è privo di tossicità.

L'attività erbicida dei dipiridilici è da riferirsi al catione dipiridilico. I prodotti in questione sono composti del dipiridilio contenenti ammonio quaternario, prontamente solubili in acqua dove si dissociano. Il gruppo comprende il paraquat, il disquat ed il morfanquat. Delle tre sostanze il paraquat è la più diffusa e la più tossica.

L'azione fitotossica si esplica sulle parti verdi in presenza della luce solare ed il meccanismo è, con ogni probabilità, analogo a quello che determina le alterazioni patologiche nell'uomo e negli altri mammiferi.

Nel caso di vegetali si ha, durante il processo di fotosintesi, inibizione della riduzione del NADP a NADPH con formazione del radicale superossido ( $O_2^{\cdot-}$ , forma di ossigeno altamente reattivo) e di altri radicali liberi che danneggiano i lipidi insaturi delle membrane cellulari.

## PERSISTENZA

Quasi tutti i defolianti quando vengono a contatto con il suolo sono metabolizzati dai microrganismi, ma grandi quantità possono avere effetti inibenti sulla crescita microbica fino alla sterilizzazione del suolo stesso. Il 2,4,5-T ha una maggiore resistenza e sembra che abbia necessità, per la sua degradazione, della presenza di più microrganismi commensali, quali lo *Pseudomonas* e l'*Achromobacter*. La velocità con la quale i diserbanti, una volta applicati, sono eliminati dal terreno dipende dal contenuto di acqua, dalla quantità di materiale organico, dalla temperatura, oltre che naturalmente dalla struttura chimica del composto.

La classe di sostanze chimiche alla quale appartengono il 2,4-D e il 2,4,5-T (fenossiacidi clorurati), richiede normalmente dalle due alle quindici settimane per ridursi a livelli non significativi, in clima temperato e dopo una singola applicazione, ma alcuni di questi acidi, come l'acido 2-clorofenossiacetico, possono permanere per più di un anno (Audus, 1964). Tra i diserbanti comunemente impiegati, il 2,4,5-T è di gran lunga più persistente del 2,4-D: una dose di 2,4,5-T da 0,1 a 3 kg per ettaro può rimanere nel terreno per un periodo di 4-6 mesi. Il picloram scompare dopo 18 mesi. La diossina contaminante del 2,4,5-T scompare dall'ecosistema con una cinetica di I ordine e con una emivita calcolata di 3,5 anni.



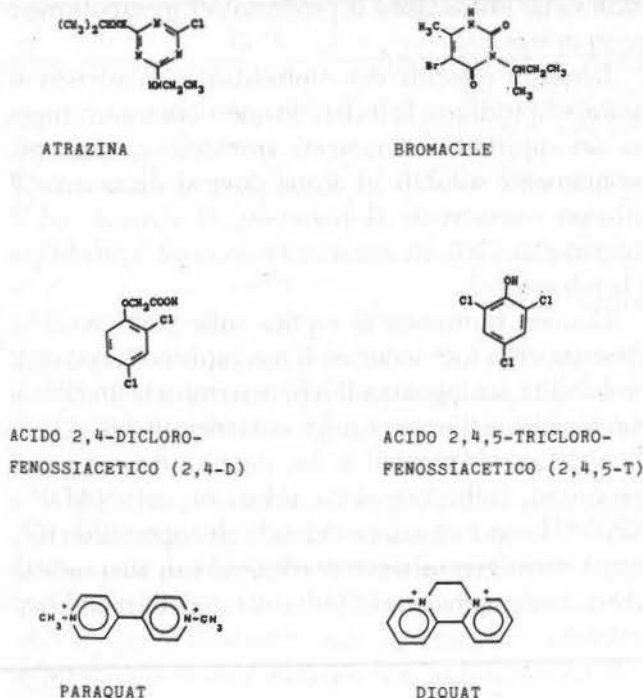


Fig. 1 – Formule di struttura di alcuni erbicidi.

Al contatto con la terra i dipiridilici vengono totalmente e rapidamente inattivati per adsorbimento tenace e stabile alle particelle argillose, in seguito a reazioni di scambio cationico. Questo comportamento è favorevole per il ciclo delle coltivazioni e viene sfruttato come mezzo terapeutico per l'inattivazione del tossico nel tubo digerente.

## SINTOMI ED EFFETTI TOSSICI

Con l'eccezione di pochi agenti chimici, gli erbicidi hanno mostrato bassa tossicità acuta (DL 50 orale nel ratto dell'ordine dei 100-1000 mg/kg) nei confronti dei mammiferi; comunque notevole è la discussione circa le dimostrate o sospette attività mutagene, teratogene e/o carcinogene associate con gli agenti, con i loro contaminanti o i sottoprodotti di sintesi trovati in tracce nei prodotti tecnici. Infatti molti di questi composti sono vecchi e sono stati registrati secondo protocolli di accertamento delle caratteristiche tossicologiche non così severi come sarebbero attualmente richiesti. Il riesame di questi prodotti secondo gli attuali canoni ha evidenziato che i prodotti stessi o loro agenti contaminanti presentano potenziali effetti mutageni, teratogeni e carcinogeni

non rivelati in precedenza. L'applicazione inoltre di sensibili tecniche analitiche all'acqua, al suolo, gli ambienti ha rivelato la presenza di residui di questi agenti cui la popolazione in generale si trova esposta. Fra l'altro molto poco si conosce sugli effetti combinati dei vari agenti.

In termini generali, poiché la maggiore via di esposizione è la cute e poiché chimicamente in genere sono acidi anche forti, fenoli, ecc. essi sono irritanti, capaci cioè di provocare dermatiti da contatto.

Nei soggetti predisposti a fenomeni allergici possono verificarsi attacchi d'asma, severe dermatiti e anche reazioni anafilattiche. Molte di queste reazioni rispondono comunque sufficientemente al trattamento con farmaci antistaminici.

L'uso degli erbicidi su vaste aree, e in concentrazioni elevate per avere una efficacia militare, può portare a gravi effetti sia per la popolazione, sia per i danni ecologici all'intero territorio.

Comunque anche al di fuori di un conflitto, occasionali esposizioni ai derivati dell'acido clorofenossiacetico provocano vertigini, mal di testa, vomito, diarrea, lacrimazione e difficoltà di respirazione; lesioni corneali sono state inoltre riscontrate in proporzione elevata tra i soggetti colpiti. Gli effetti tossici nell'uomo sono prevalentemente costituiti da lesioni del sistema nervoso, del tratto digestivo, del fegato e dei reni. Astenia prolungata era riscontrata in soggetti che avevano bevuto acqua inquinata da 2,4,5-T, ma anche in personale impiegato nella produzione. Per quanto riguarda gli acidi clorofenossicarbossilici, l'assorbimento può avvenire per ingestione, per via percutanea, eccezionalmente per inalazioni di polveri.

Studi sugli animali e numerosi rapporti relativi ad occasionali esposizioni al 2,4-D concordano nel descrivere questa sostanza come neurotossica. Essa provocherebbe infatti astenia, iporeflessia, atassia e miotonia, sia in soggetti umani, sia in animali da laboratorio. Alcune persone hanno sviluppato neuropatie per aver avuto contatto cutaneo con il composto. In alcune persone si sono sviluppate parestesia e paralisi; tali effetti hanno manifestato un recupero parziale solo dopo alcuni anni. I segni e i sintomi dovuti al 2,4,5-T sono simili a quelli già descritti per il 2,4-D. La dose letale del 2,4-D stimata per un uomo adulto è di circa 50 g; per il 2,4,5-T la DL50 nel ratto è di 400 mg/kg. Si deve tenere presente l'evenienza che possano essere inquinati dalla presenza di diossine formatesi nel corso della sintesi, specialmente nel caso dell'acido 2,4,5, triclorofenossiacetico. Il 2,4-D

e il 2,4,5-T possono essere contaminati con diossine; per un esame degli effetti di queste sostanze si rimanda a un successivo articolo. È vietato l'impiego in agricoltura di cloro-fenossiacidi contenenti oltre 1 ppb di diossina. Per l'acido 2,4 diclorofenossiacetico (2,4-D) la dose letale presunta è di circa 80 mg/kg (nel topo 375 mg/kg, nella cavia 1 g/kg); per l'acido triclorofenossiacetico (2,4,5-T) è di 500 mg/kg nel ratto.

L'acido cacodilico è giudicato essenzialmente non irritante per la pelle e per gli occhi. L'ingestione di una dose tossica del composto può causare bruciore della mucosa orale, dolore del tratto gastroenterico, vomito e diarrea per degenerazione dell'epitelio intestinale, ematuria, disidratazione, oliguria e collasso. I sintomi a carico del SNC possono essere mal di testa, vertigini e ipereccitabilità. A causa della persistenza dell'acido cacodilico e della natura cumulativa della tossicità dell'arsenico, il suo uso su larga scala può certamente creare pericoli anche per la popolazione civile.

Per quanto riguarda le triazine e i triazoli non si hanno notizie sulla tossicità nell'uomo. L'atrazina e la simazina, ingerite alla dose di 10 g possono alterare lo stato di coscienza e provocare danno citolitico epatico.

I danni locali cutanei da dipiridilici sono rilevabili dopo qualche ora o più; si tratta di lesioni irritative e caustiche fino alla necrosi. L'ingestione è la via di assorbimento più pericolosa. Il paraquat provoca dapprima danni caustici alle mucose del tratto orodirigente; l'entità del danno dipende dalla dose e dalla concentrazione della sostanza. L'assorbimento nel tratto gastrointestinale è estremamente rapido, ma limitato a una frazione non precisabile della quantità ingerita. La dose letale, nell'uomo è di 30-40 mg/kg, pari al contenuto di circa 10

ml di una soluzione concentrata (es. al 20%). Il paraquat, contenuto nei preparati commerciali non diluiti, provoca dopo qualche ora di contatto cutaneo, comparsa di eritema, desquamazione, flittene, necrosi.

L'inalazione di goccioline o di polveri nebulizzate può dar luogo ad epistassi, dolori alla gola, infiammazione delle vie aeree superiori con tosse, dolori toracici, attacchi asmatici.

Per quanto riguarda i derivati dell'urea, sono rari gli avvelenamenti per ingestione di dosi massive; essi provocano sindrome gastro-enterica, subittero, danno renale.

Per trasformazione metabolica possono protare a formazione di anilina o composti simili, con pericolo di metaemoglobinemia.

## MECCANISMO DELL'AZIONE TOSSICA

Al momento il meccanismo d'azione del 2,4-D e del 2,4,5-T non è conosciuto, anche se si pensa che provochino un blocco dei processi di fosforilazione ossidativa cellulare. Alcuni studi hanno evidenziato che queste sostanze non si accumulano nell'organismo. La velocità di eliminazione è dose-dipendente. Alla dose di 1-20 mg/ratto, l'89-96% era escreto in 24 ore, ma quando la dose è di 100 mg/ratto si ha il 76% dopo 144 ore.

L'acido cacodilico può essere trasformato in arsenico inorganico nell'organismo, ma sembra che ci sia solo una lenta riduzione ad arsenico trivalente, che come è noto può bloccare i gruppi SH di vari enzimi. In vivo si comporterebbe come un donatore di metili e i suoi metaboliti manterrebbero uno o nessuno dei due gruppi. Sperimentazioni effettuate cibando per vari giorni animali da laboratorio con acido cacodilico porterebbero alla conclusione di una mancanza di accumulo del composto nell'organismo.

Poco si sa della distribuzione del paraquat nei tessuti; il meccanismo con il quale il paraquat produce lesioni parenchimali negli organi bersaglio non è ben chiaro. La sostanza assumerebbe elettroni dai mitocondri con formazione di un radicale instabile libero che reagirebbe con l'ossigeno riformando paraquat e generando superossido. Secondo Vale piccole quantità di superossido sono formate normalmente durante la respirazione e sono normalmente inattivate dalla superossidodismutasi (SOD). Nell'assunzione di paraquat in sovradosaggio tossico, la capacità di SOD dell'organismo si esaurisce e la quantità eccedente di superossido provoca perossidazione dei lipidi delle membrane cellulari e

*Tabella 1 - Tossicità acuta di alcuni diserbanti (modificata, da Vojvodic, 1987)*

Composto	DL 50 stimata per un uomo di 70 kg (g)
2,4-D	4-40
2,4,5-T	40-400
ac. cacodilico	40-400
picloram	40-400
monuron	50
diquat	6
paraquat	3



ossidazione degli enzimi cellulari con esito in danno tissutale.

## TRATTAMENTO

Il trattamento di soggetti intossicati per ingestione di erbicidi può consistere nell'induzione del vomito, esecuzione di lavanda gastrica e sommini-

*Tabella 2 – Attività tossica di alcuni erbicidi (DL 50 per ingestione nel ratto, mg/kg).*

Acido cacodilico o dimetilarzinico (composti organici dell'As)	L'acidità gastrica libera As inorganico: sindrome coleri forme; neuro e nefrotossico (700)
Acido tricloroacetico come sale sodico	Irritante, caustico locale (500)
Atrazina (triazine)	Tossicità umana ignota; forse neuroepato e nefrotossico (1780)
Prometon (triazine)	Tossicità umana ignota: forse neuroepato e nefrotossico (2745)
Simazina (triazine)	Come prometon (< 5000 prod. tecnico)
Cycluron (urea derivati)	Possibile metemoglobinemia (2600)
2,4-D (clorofenossiacido)	Irritante cute-mucose, neurotossico centrale per blocco metab. cellulare (370)
Dinosa o DNAP, dinoseb, dinosulfon, dinoterb	Disaccoppiamento fosforilaz. ossidativa; ipertermia (40-60)
Diquat (dipiridilici)	Caustico cute-mucose (400-440)
Monurom (urea derivati)	Possibile metemoglobinemia (3500)
Paraquat (dipiridilici)	Caustico cute-mucosa; pneumotossico ritardato (150)

strazione di fluidi per riequilibrare il bilancio idrico-salino.

Dopo l'ingestione di una dose tossica di acido cacodilico è consigliabile una lavanda gastrica con una soluzione di sodio tiosolfato all'1% e somministrazione di latte. I danni cutanei e alle mucose da clorofenossiacidi possono essere contenuti da tempestive abluzioni con soluzione di bicarbonato sodico al 2-3% e poi con sola acqua abbondante.

Se vi è stata ingestione si deve provvedere mediante emesi o cauta gastrolusi con sospensione di carbone attivo, seguita da purgante salino o olio di vaselina. Risulta importante il controllo dei sintomi neurologici, dell'equilibrio idro-elettrolitico e della funzione cardiaca con tecniche di rianimazione sotto monitoraggio. Per i danni delle prime vie respiratorie da inalazione di soluzioni o polveri nebulizzate di dipiridilici, la terapia è sintomatica.

In caso di ingestione, è essenziale usare con urgenza tutti i mezzi disponibili per prevenire o limitare l'assorbimento:

- la gastrolusi con sospensione di carbone in acqua deve essere effettuata entro 4 ore dall'ingestione, anche se vi è stato vomito spontaneo o provocato;

- dopo la gastrolusi, iniziare immediatamente il trattamento antidotico con terra di Fuller in sospensione acquosa al 30% in misura di 50 ml nel bambino, 200-300 ml nell'adulto. Nel Prontuario D.I.S.A. sono elencati i Centri Antiveneno e gli ospedali dotati di terra di Fuller.

I derivati dell'urea a elevate concentrazioni sono molto irritanti e pertanto il trattamento a seguito di ingestione richiede abbondante diluizione con acqua o latte, seguita da cauta gastrolusi o da emesi indotta. È necessario il controllo dell'equilibrio idrico-salino ed eventuale reidratazione. Le irritazioni cutanee si possono trattare con l'applicazione locale di preparati cortisonici e antistaminici.

Per l'eventuale metemoglobinemia è efficace come antidoto il blu di metilene.

La cifra che compare in parentesi nella tabella n. 2, dopo il tipo di effetti tossici prevedibili, indica la DL 50 minima per ingestione in mg/kg di peso corporeo nel ratto. Tale dato non è ovviamente estrapolabile per l'uomo, ma è sembrato ugualmente utile per una valutazione almeno approssimativa della pericolosità della sostanza, dovendosi ritenere molto pericolosi i composti con DL 50 inferiore a 100 mg/kg e pericolosi quelli con DL 50 compresa

fra 100 e 1000 mg/kg: per contro di tossicità irrilevante quelli con DL 50 superiore a 5000 mg/kg; e intermedi gli altri.

**Riassunto.** — Per erbicida si intende ogni preparazione o sostanza usata per uccidere o inibire la crescita delle piante. Militarmente gli erbicidi possono trovare impiego tattico contro foreste o boscaglie, lungo fiumi, strade e basi militari.

L'Autore esamina il meccanismo dell'azione erbicida e gli effetti tossici acuti dei composti più comuni: clofenossiacidi, composti dipiridilici e uree.

Una larga varietà di sostanze chimiche organiche ed inorganiche sono state usate e lo sono tuttora come erbicida in agricoltura.

**Résumé.** — Un herbicide est une préparation utilisée pour détruire les végétaux ou inhiber leur croissance. Militairement les herbicides ont été utilisés contre les forêts et les taillis le long des routes et des cours d'eau, ainsi qu'autour des établissements militaires.

Une grande variété de substances chimiques ont été utilisées en agriculture. In cet article sont traités le mécanisme de l'action herbicide et les effets toxiques des herbicides les plus communes: chlorophénoxyacides, bipyridylium et urées.

**Summary.** — A herbicide is any preparation used to kill or inhibit the growth of plants. Military herbicides have been used against forests and brushes along roads and rivers and around military establishments. A wide variety of chemical organic and inorganic substances have been used and are used in agriculture.

The Author describes the mechanism of herbicide action and the acute toxic effect of the common compounds: chlorophenoxyacids, bipyridylium and substituted ureas.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Albert A., Selective Toxicity, Methuen e Co., London, 1968;
- 2) Audus L.J.: «The Physiology and Biochemistry of Herbicides». Academic Press. Londra, 1964;
- 3) Bozza Marubini M., Ghezzi Laurenzi R., Vercelli P.: «Intossicazioni acute, meccanismi, diagnosi, terapia». O.E.M.F., Milano, pagg. 976-988, 1987;
- 4) Casarett and Doull's, Toxicology, Pergamon Press, New York, 597-605, 1991;
- 5) Polidori G., Santoro A., Benini R., Santoni G., Ruggerone M.L., Farina M.L., Gattini A., Dotazione Interforze Sanitaria Antiveneni, Prontuario, Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare, 1990;
- 6) Vojvodic V.: «La tossicologia degli aggressivi chimici». In Le armi chimiche, aspetti tecnici, politici e giuridici, a cura di Aiello S. e Gaja G., La Nuova Italia Scientifica, Urbino, pagg. 58-76, 1987;
- 7) Westing A.H., Herbicides in war, the long-term ecological and human consequences, Taylor and Francis, London, 1984.



## IL CARCINOMA MAMMARIO MASCHILE (CMM): OSSERVAZIONE, CONSIDERAZIONI ED IPOTESI DI STUDIO SU UN CASO CLINICO

Col.me. D. Ribatti\*    Cap.me. S. Falvo\*\*    Magg.me. M. Pandolfini

Osservare un CMM è sicuramente cosa rara o, per lo meno, una evenienza abbastanza infrequente. Questa non comune neoplasia del sesso maschile rappresenta, infatti, solo l'1% dei CM totali ed il 20-25% della patologia mammaria maschile complessiva, che vede primeggiare la Ginecomastia (G) (10, 16, 21, 28, 30). Questi numeri confermano in toto i dati epidemiologici più correnti e cioè che il CMM è 200-300 volte meno frequente rispetto a quello femminile (10, 58). Le differenze rispetto all'altro sesso sono evidenti. Il CMM, pur potendo colpire varie fasce di età, viene maggiormente riferito nella VIII decade di vita, mentre nelle donne la più alta incidenza ricade intorno ai 60 anni (VII decade) (41, 36, 51).

Persimilitudine come per le donne è accettato parlare di "familiarità" (16, 20, 28), anzi, e forse più che nell'altro sesso, la maggior parte degli Oncologi consiglia una maggiore e più attenta sorveglianza a carico di parenti con storie di CMM in famiglia (16, 20, 28, 36).

Nonostante l'attenta casistica, solo raramente sono state osservate localizzazioni bilaterali (15,25): quasi costante, invece, la predilezione per la regione mammaria sinistra, colpita in percentuale doppia rispetto a quella controlaterale (10, 11, 12), anche se però queste affermazioni richiedono sempre continui riscontri in funzione di eventuali risvolti diagnostico-terapeutici.

Allo stato attuale gli studi effettuati non sono riusciti a circoscrivere le reali cause della neoplasia, per la quale, più che per altre, si hanno poche certezze e molte perplessità. *Per tale motivo, tutti gli studiosi hanno avviato una discussione in senso critico circa i fattori*

*un tempo ritenuti causali o, per lo meno, concausali, senza però aver completato tali analisi* (11, 16, 24). I fattori "etiopatogenetici" indicati nella tabella 1, sono quelli maggiormente riportati nella letteratura nazionale e mondiale.

Tabella 1 – Fattori etiopatogenetici del CMM

- |  |
|--|
| A) Fattori etiopatogenetici "sicuramente segnalati" in caso di CMM. <ol style="list-style-type: none"><li>1. Traumi toracici in regione mammaria;</li><li>2. Ginecomastia;</li><li>3. Disendocrinie sessuali;</li><li>4. Patologie epatiche;</li><li>5. Terapie estrogeniche;</li><li>6) Malattie infettive:<ol style="list-style-type: none"><li>a) TBC</li><li>b) Bilharziosi.</li></ol></li></ol>   |
| B) Fattori etiopatogenetici "ipotetici" chiamati in causa <ol style="list-style-type: none"><li>1. Medicamenti:<ol style="list-style-type: none"><li>a) Isoniazide;</li><li>b) Spironolattone;</li><li>c) Digitale e digitalosimili.</li></ol></li><li>2) Esposizione a radiazioni;</li><li>3) Etilismo;</li><li>4. Dieta ricca di grassi;</li><li>5. Fumo (attivo e/o passivo);</li><li>6. Disendocrinie non sessuali;</li><li>7. Tumori associati:<ol style="list-style-type: none"><li>a) Gastric cancer;</li><li>b) CA broncogeno.</li></ol></li></ol> |
| C) Fattori "predisponenti" <ol style="list-style-type: none"><li>1. genetici (?);</li><li>2. familiarità.</li></ol>  |

(\*) Comando Generale Arma dei Carabinieri, Direzione di Sanità.

(\*\*) Servizio Sanitario Scuola Allievi Carabinieri II° Btg. Campobasso.

La suddivisione di tutti questi fattori in categorie dimostra quanto sia difficile riuscire ad acclarare qualcosa di certo, e questo senso di smarrimento non viene dipanato dall'analisi del rilievo che hanno i singoli fattori nei confronti del CMM.

Più analiticamente, il trauma toracico è il fattore anamnesticamente più riportato per frequenza con circa il 30% dei casi (10, 49), mentre un tale riscontro non si ha per la G. patologia considerata al momento una condizione "precancerosa in senso lato" (45, 48). Nonostante ciò, non si è arrivati ancora a scoprire l'intimo meccanismo col quale il trauma toracico entri nella etiopatogenesi del CMM ed anzi la tendenza attuale rivaluta vecchi studi che consideravano tale fattore come il momento rivelatore od eventualmente innescatore su una probabile condizione predisponente locale ovvero su un processo patologico preesistente (28, 36, 39).

Secondo altri AA., invece, i traumi della parete toracica, nella porzione mammellare, innescerebbero qualche alterazione nel meccanismo di regolazione del rilascio di tropine neuroipotalamiche ed ipofisarie così come si verifica a seguito della suzione del capezzolo da parte di un neonato ed inoltre, tra le cause patologiche di iperprolattinemia, vengono incluse le lesioni di cui sopra (34, 41, 57). Altrettanto difficile da inquadrare è la G., che per tale motivo è stata definita condizione "precancerosa in senso lato" (10, 11, 42, 48). Una siffatta affermazione è dettata da due tipi di considerazione:

1. che circa la possibile incidenza della G. nell'etiologia del CMM, molti AA. concordano nell'affermare che l'istologia non sempre ha messo in evidenza la presenza di tale dato patologico associato al tumore in questione (10, 11, 12);

2. inoltre, anche se G. e neoplasia possono essere associate nello stesso pz. e nella stessa regione mammaria, non sono state sempre comprovate zone di passaggio dalla proliferazione epiteliale benigna a quella maligna (2, 42, 45, 48).

In uno dei tanti studi volti alla ricerca di dati in tal senso, è emerso che buona parte dei pz affetti da G. e CMM contemporaneamente, avevano in comune solo una storia di etilismo cronico (10). Pur tuttavia, non è assolutamente da escludere che la G., *pur non avendo il crisma di stato precanceroso in senso stretto, non possa rappresentare un favorevole terreno per lo sviluppo di un CMM* (45).

Le patologie che al momento ricevono le maggiori

attenzioni sono le disendocrinie, specie quelle sessuali con particolare riferimento ad *eventuali squilibri nel biochimismo degli estrogeni e/o di altri ormoni sessuali* (3, 5, 23, 24, 26, 39, 43, 47, 53).

Questo nuovo campo di interessi è scaturito in quanto studi citochimici così orientati hanno evidenziato nel tessuto canceroso mammario maschile, più che in quello femminile, grosse percentuali di recettori proteici per gli estrogeni, talora comuni agli androgeni (3, 5, 23, 43, 46, 53). Ad esempio la percentuale di recettori per gli estrogeni (E) nel CMM oscillava nei vari lavori dal 57,6% all'89% (40, 59), e quelli per il progesterone (P) picchi dell'86% (40), e tali rilievi risultavano sempre superiori, anche di molto, alle percentuali di recettori per gli stessi ormoni riscontrati nei gruppi di donne utilizzate da paragone ed affette dallo stesso tipo di neoplasia (20, 23).

Un segno indiretto della potenziale influenza degli E nell'insorgenza del CMM, è stata la scoperta (testata da susseguenti specifici studi) che un trattamento estrogenico, in un uomo affetto da Ca. prostatico (53), era stato in grado di indurre la comparsa di strutture anatomo-istologiche analoghe a quelle della ghiandola mammaria femminile matura (22, 26, 29).

Secondo AA., gli stessi recettori, o loro porzioni od eventualmente strutture simili, sarebbero sensibili ad altri ormoni della linea sessuale tra i quali gli A., ed è questo il motivo di tentate terapie di tipo endocrino-chirurgiche (orchiectomia) (27, 55).

Altra disendocrinia per la quale è stata segnalata l'associazione con il CMM, è quella che si determina nella Sindrome di Klinefelter (19, 44). In questa patologia, caratterizzata da jalinosi dei tubuli seminiferi, rare cellule del Sertoli, azoospermia, ipotrofia testicolare ed abito eunucoide, vi è una elevata frequenza di G. ed *alterazione del bioritmo delle gonadotropine ipofisarie*, ed, inoltre, l'incidenza del CMM è 20-65 volte maggiore rispetto alla popolazione maschile sana (10, 45).

*Patologie epatiche.* È stato ormai acclarato come in danni epatici cronici, in specie quelli caratterizzati da sovvertimento della normale cito-architettura del lubulo epatico (cirrosi), si repertino sovente ipertrofie della ghiandola mammaria maschile, fino alla costituzione di vere e proprie G. (2, 17, 24, 34, 57). Il motivo di tale correlazione è stato individuato nell'alterazione del biochimismo degli ormoni sessuali da parte del fegato cirrotico (17, 57). A tal proposito, è



emblematico quanto verificatosi in Egitto, alcuni anni or sono. In tale Nazione, negli anni 60, l'incidenza del CMM assunse un atteggiamento epidemico, raggiungendo una quota pari al 6,4%. La causa di ciò fu inequivocabilmente riconosciuta nel fatto che tutti i pz. affetti da CMM erano stati, o continuavano ad essere, ammalati di schistosomiasi intestinale o bilharziosi (18).

Il trematode incriminato era lo *Schistosoma* Mansonii (18), anche se nell'Egitto sembrava prevalere (anche attualmente) lo *S. Haematobium* (7). Il quadro anatomico-clinico era contrassegnato da una situazione simile alla cirrosi di Morgagni-Laennec, che, tra l'altro, determina un alterato metabolismo degli E. con tendenza all'iperestrinismo (7, 17, 39, 57).

Un reperto analogo è stato fornito consultando i dati provenienti dalla Nigeria, anche se pur in presenza dello stesso trematode e, quindi, della stessa lesione epatica, l'incidenza del CMM toccò solo in talune epoche picchi vicino al 3,4% (1).

In ogni caso tutti questi rilievi restano suggestivi per studi indirizzati ad individuare alterazioni del biochimismo degli E. e/o di altri ormoni sessuali da parte del fegato e confermano, contemporaneamente, che le patologie epatiche gravi, quali le cirrosi, ma eventualmente anche stadi più precoci, sono corresponsabili nella comparsa di alterazioni anatomicopatologiche a carico del tessuto mammario maschile (17, 39, 57).

Per quanto concerne gli altri fattori riassunti nella tabella 1, le segnalazioni in letteratura non sempre consentono di quantificarne e/o qualificarne il reale peso etiopatogenetico.

Ad esempio, tra i medicamenti incriminati, la isoniazide dell'acido nicotinico, la digitale e digitalosimili, lo spironolattone sono accomunati fra loro e loro col CMM dal fatto che si tratta di farmaci utilizzati per terapie di malattie croniche (34), ma senza uno specifico e comprovato ruolo nel determinismo della neoplasia.

Altrettanto dicasi per il fumo, attivo e/o passivo, e per le diete ricche di grassi. Unico spunto di riflessione circa questi ultimi fattori è che trattasi di abitudini voluttuarie tipiche dei paesi occidentali e che proprio in queste zone il CMM sembra essere più frequente. La potenziale influenza dei grassi è stata rilevata in Giappone ove il CMM era quasi del tutto sconosciuto, ma dove si è visto un rapido incremento conseguente

all'esagerato consumo di tale sostanze, che è stato accompagnato inoltre da un rilevante aumento del tasso di mortalità per CM in entrambi i sessi (31, 54, 60).

Circa l'esposizione alle radiazioni studi clinici hanno confermato che in tali casi si determina un incremento dei livelli di prolattina (47) e degli E., pur essendo emerso un altro aspetto, cioè che *tale particolarità non sarebbe scervra da una potenziale associazione con fattori genetici* (34) non ben identificati (familiarità?) (16, 20, 28). Anatomicopatologicamente e macroscopicamente il CMM ripercorre quasi fedelmente i canoni di quello femminile (10, 51). I noduli, prevalentemente locati in regione sottoareolare, tendenti ad infiltrare i tessuti circostanti, sono generalmente duri, con ampia componente stromale (scirroso), con superficie di sezione biancastra e scarsa componente vascolare (51, 55).

Analogamente la classificazione dal punto di vista istologico è sovrapponibile nei due sessi, ma in letteratura sono stati segnalati non pochi casi di malattia simil-Paget, in quanto, nell'uomo, a causa della scarsità di tessuto adiposo perighiandolare, l'aderenza della tumefazione ai piani superficiali e profondi è molto più precoce che nelle donne e, pertanto, la retrazione del capezzolo e l'ulcerazione dei tugumenti è molto più frequente (4, 14, 32).

Studi citogenetici hanno evidenziato, anche se non sempre, la presenza di due popolazioni cellulari: una diploide (range 25-34), ed una ipertriploide (range 56-84), nonché 22 markers cromosomici. In uno specifico studio furono ritrovati molteplici casi di monosomia del cromosoma 7 e l'anomalia, riguardo le cellule ipertriploidi, coinvolgeva il cromosoma 3 (37).

Per la prognosi, è concordemente ritenuto valido il concetto che tale malattia è più sfavorevole nell'uomo che nella donna, e dal punto di vista anatomico-clinico è correlata al grado di invasione dei linfonodi ascellari, in funzione, ovviamente, anche del quadro istologico (4, 6, 22, 24, 28, 29, 33, 36, 45, 50, 52, 56).

A tal proposito, la sopravvivenza media a cinque anni oscilla secondo i vari AA. dal 26 al 40% (2, 10, 33, 50, 56), il che, tranne rare eccezioni, conferma tra l'altro come l'interessamento linfonodale renda la prognosi più grave nell'uomo rispetto alla donna per quella a dieci anni e che solo il 45% di questi pazienti colpiti da CMM sopravvive a venti anni (33).

I motivi per spiegare tale andamento sfavorevole

nel sesso maschile sono stati sintetizzati da Bartel in questi termini (4):

1. età di insorgenza di circa dieci anni più elevata nell'uomo rispetto alla donna;
2. più tardiva diagnosi;
3. conformazione mammellare anatomica differente, che facilita la infiltrazione e la metastatizzazione precoce, in quanto nell'uomo sono scarsamente rappresentati sia il tessuto adiposo che il filtro linfatico.

Tutto questo è utile anche per capire l'atteggiamento terapeutico nei confronti del CMM. Quasi tutti gli AA. consigliano per questa neoplasia una maggiore aggressività nel trattamento sia esso chirurgico e/o radioterapico e/o chemioterapico (4, 10, 21, 22, 25, 27, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 45, 46, 50, 52). Ovviamente nella scelta del protocollo terapeutico idoneo si dovranno considerare e valutare i seguenti elementi e circostanze (10, 35):

- a. estensione della massa neoplastica (mastectomia parziale e/o totale);
- b. diffusione locale;
- c. tipo di interessamento linfonodale (ascellari e/o altre stazioni);
- d. diffusione a distanza (ossa, polmoni e fegato);
- e. età del paziente;

per garantire nel miglior modo possibile oltre alla completa eradicazione della neoplasia anche una idonea prevenzione secondaria e terziaria nei confronti delle recidive e delle complicanze, ma anche un adeguato livello qualitativo della vita del pz. stesso. L'orientamento attuale prevede in assenza di metastasi a distanza un protocollo chirurgico con mastectomia (totale o parziale) e toilette del cavo ascellare, combinato con radioterapia e/o chemioterapia; al contrario nel caso di interessamento di altri organi (ossa e polmoni soprattutto) l'atteggiamento è quello di effettuare cicli radioterapici e/o chemioterapici (10), riducendo l'intervento chirurgico ai casi di grosse masse neoplastiche o di ulcere tumorali.

## CASO CLINICO

A.F., A.P.R.:

Il pz., A.B., all'epoca di anni 45, senza alcuna storia di neoplasia mammaria in famiglia, terzo di quattro germani, sviluppo puberale normale all'età di 15-16 anni, modico bevitore di vino e/o birra solo ai pasti, fumatore di circa 20 sigarette al dì, peso corpo-

reo costante, dichiarò di non aver mai sofferto di patologie epatiche e/o sessuali, e di non ricordare soprattutto alcun traumatismo in regione toracica mammaria. Nel 1988, a seguito di un piccolo aumento volumetrico a livello del collo, sottoposto agli accertamenti del caso, gli venne diagnosticato un lieve gozzo tiroideo che scintigraficamente evidenziò un nodulo freddo, nonostante il quale, dato che il pz. aveva sempre goduto di buon stato di salute, non praticò alcuna terapia.

Nel marzo 1990 scoprì occasionalmente la presenza di una tumefazione della grandezza di una nocciola in regione sottoareolare dx. Tuttavia non praticò esami clinici e/o strumentali fino al 15.10.1990, epoca in cui tale tumefazione assunse caratteristiche simil-infiammatorie.

Consultato uno specialista, praticò un approfondito esame clinico che completato con ago aspirato consentì di diagnosticare un *Carcinoma Papillare in espansione*. Fu pertanto ricoverato e sottoposto ad intervento di mastectomia parziale con toilette del cavo ascellare ed asportazione di tutti i relativi linfonodi, già sede di metastasi.

Il conseguente esame istologico confermò in pieno la prima diagnosi.

All'intervento chirurgico, tecnicamente riuscito, seguì la fase della polichemioterapia antitumorale, il cui schema, secondo il protocollo CMF (27, 35, 45, 47, 59), prevedeva l'uso dei seguenti farmaci:

1. Ciclofosfamide (1125 mg. diluiti in 50 cc. di soluzione fisiologica);
2. Methotrexate (75 mg.);
3. 5-Fluorouracile (1125 mg.).

Tutti questi farmaci venivano iniettati in un set di infusione di una soluzione fisiologica da 500 cc., con l'aggiunta di sei fiale di Plasil ed una di Decadron fosfato a scopo antiemetico.

Il ciclo veniva ripetuto ogni 3-4 settimane a seconda dei valori della crasi ematica, ed in particolare:

- i globuli bianchi che dovevano essere sempre superiori a 2800/mm<sup>3</sup>;
- le piastrine il cui valore doveva essere sempre oltre 100.000/mm<sup>3</sup>.

Il pz., dopo aver effettuato i previsti tre cicli, tornò al controllo, premurandosi di ripetere ogni 27 giorni un esame del sangue che, tranne una iniziale policitemia, definita "reversibile" in quanto determinata dal ciclo terapeutico stesso, non evidenziò alte-



razioni a carico né dei g.b. né delle piastrine.

Dopo questo primo controllo, che dimostrò ulteriormente non solo la perfetta riuscita dell'intervento chirurgico, ma anche l'assenza di metastasi, il pz. ha proseguito fino a tutt'oggi il ciclo chemioterapico antitumorale e, *attualmente, gode di buono stato di salute, continuando non solo a lavorare, ma a mantenere anche un buon livello qualitativo di vita.*

## DISCUSSIONE

Il caso clinico presentato può essere considerato unico, ed è ben ragione, *in quanto mancano i seguenti riscontri:*

- familiarità;
- età avanzata;
- traumatismi toracici;
- pregresse patologie sessuali e/o epatiche;
- altri fattori ipotetici, così come illustrati in

tab. 1.

Unico elemento anamnesticamente rilevante, e potenzialmente utile per uno studio analitico del caso clinico, è quel nodulo tiroideo diagnosticato nel 1988, ma che per esplicita ammissione del pz. stesso *non fu mai trattato né chirurgicamente né farmacologicamente.*

In letteratura, patologie ipo-ipertiroidee sono state raramente e variamente considerate fattori di rischio (34, 42), anche perché in tali pz. si sovrapponevano storie di cronica digitalizzazione, oppure erano effetti da TBC trattata con isoniazide (34), ovvero ipertesi e curati con spironolattone (42) od infine cirrotici (34).

La completa assenza di tali similitudini nel nostro pz., concorre a considerare questo caso come "unico" nel suo genere e, ovviamente, questa singolarità spinge la ricerca ed il riconoscimento della/e causa/e in altre direzioni.

In uno studio effettuato dalla *Sezione Oncologica sperimentale C dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano*, teso a valutare i livelli urinari di testosterone e del 5-alfa Androstenediolo (3), si arrivò ad ipotizzare una probabile abnorme responsività del tessuto tumorale mammario maschile pur in presenza di normali stimoli indotti da livelli ormonali non alterati. Questa ipotesi, che tra l'altro conferma l'eventualità di un intervento di orchietomia (24), è suggestiva di ulteriori indagini indirizzabili al riconoscimento della eventuale abnorme responsabilità dell'esiguo tessuto

mammario anche in soggetti con assetto ormonale fisiologico. D'altronde, è ben noto come anche nell'uomo, in alcune epoche di vita (nascita e pubertà), si possono realizzare affezioni infiammatorie ovvero semplici gemizi e/o tumefazioni della ghiandola mammaria che possono esitare in vere e proprie mastiti del neonato e della pubertà (8). Queste ultime, che per il loro decorso clinico (autolimitazione) possono essere considerate condizioni parafisiologiche, sono determinate dalle *variazioni dei livelli ormonali sessuali diencefalici*, tipiche dell'età in cui tali situazioni si presentano (13, 24, 35, 36, 41, 47). Orbene, la constatazione che non tutti i neonati ed i soggetti in epoca di pubertà presentino tali condizioni, potrebbe essere il momento iniziale per la conferma, o meno, dell'ipotesi relativa ad una abnorme risposta dell'esiguo tessuto mammario maschile in presenza di livelli ormonali nella norma e/o, se non aumentati, con variazioni significative dei loro normali intrinseci rapporti (8, 9, 38). Il presupposto, collegato a questa situazione ormonale, è che anche in tali soggetti esisterebbe una condizione di base predisponente (vedasi familiarità e/o eventuali condizioni genetiche), che magari, anche se non in senso assoluto, li renderebbe maggiormente recettivi nei confronti di livelli di E ed A normali o, aventi un loro diverso rapporto intrinseco (13, 41, 47).

Circa quest'ultimo punto, altra ipotesi di studio sarebbe quella di studiare l'assetto ormonale non già dal punto di vista quantitativo, ma bensì da quello qualitativo, verificando, ad esempio quali sono i rapporti tra E ed A, e fra questi e tutti quegli ormoni e tropine diencefaliche ed ipofisarie che in un modo o nell'altro entrano nel fisiologico mantenimento dello stato sessuale.

Il presupposto in questo caso è legato alla rilevazione che i recettori ritrovati nel tessuto canceroso sarebbero sensibili non solo agli E, ma anche ad altri ormoni della linea sessuale (5, 9, 24, 39, 47).

Circa un eventuale coinvolgimento tiroideo, come nello specifico caso, pur esistendo eventuali presupposti scientifici, è possibile proporre ulteriori ipotesi e suggerimenti di studio.

Il neurormone ipotalamico TRH (ormone stimolante il rilascio della tireotropina), induce l'ipofisi a sintetizzare e secernere non solo il TSH, ma anche la Prolattina, pur non essendo chiaro se tale rilascio rappresenti un fatto fisiologico (41). Inoltre TSH, LH, FSH, ed HCG, sono ormoni ipofisari glicoproteici,

costituiti da due subunità (41, 57):

1. *catena ALFA, identica per tutti i glicormoni;*
2. *catena BETA, diversa tra i vari ormoni solo per quanto riguarda la sequenza degli amino-acidi.*

È sicuramente assodato che condizioni di ipotiroidismo primario possono innescare secondariamente patologie da iperprolattinemia, che mentre nelle donne si evidenziano con sindromi tipo Amenorrea-Galattorrea (41, 57), nell'uomo possono innescare un aumento del tessuto ghiandolare mammario, che forse successivamente potrebbe rappresentare il terreno favorente lo sviluppo di una G e/o di vere e proprie neoplasie (10, 45).

In conclusione, appare sempre più evidente che il CMM ha molte probabilità di rientrare in quel grande capitolo delle patologie dipendenti da turbe disendocrine, sessuali e non, diencefaliche, neuroipotalamiche, ipofisarie, etc., (2, 7, 13, 17, 18, 26, 41, 43, 44, 47, 53, 54), variamente indotte da cause organiche e non. Tra queste ultime vanno considerate, anche alla luce dei più recenti studi, i traumi toracici, lo stress (41, 47, 57), l'esposizione all'elettricità ed alle radiazioni, condizioni che hanno in comune la capacità di incrementare, ed in qualche modo di alterare, il biochimismo della prolattina (47, 57).

Particolare riguardo proponiamo nei confronti dello stress. Il nostro pz., per il particolare tipo di impiego nelle Forze dell'Ordine, è stato sottoposto, anche in virtù del suo luogo di azione (Italia meridionale), a grossi episodi stressanti.

Questi ultimi, che già in condizioni fisiologiche sono da soli capaci di alterare il normale steady-state ormonale (41, 47, 57), associate alle abitudini di vita del paziente (fumo, dieta poco controllata per orari e qualità del vitto, scarsa tranquillità, etc.), eventualmente indotta dal suo stesso lavoro, avrebbero potuto assecondare non solo l'alterazione ormonale-istologica tiroidea, ma anche quella sessuale, col risultato finale della presentazione quasi improvvisa sia del nodulo freddo tiroideo che del CMM.

Alternativamente, non si può escludere una anormale ed abnorme risposta del tessuto mammario a normali stimoli ormonali (3, 5, 23, 26, 35, 39, 53), probabilmente collegati a quegli ipotetici fattori genetici (16, 20, 28) che fanno parlare di "familiarità" in questa non comune neoplasia. Circa il ruolo degli A, la tendenza attuale è quella di considerarli concausalmente responsabili nel determinismo del

CMM, che assume sempre più un chiaro carattere di neoplasia ormono-dipendente, e questo spiegherebbe l'importante ruolo che riveste la orchietomia nel trattamento degli stadi avanzati di questa neoplasia (27, 35, 56).

**Riassunto.** — Il carcinoma mammario maschie (CMM) è una patologia molto rara, che incide solo l'1% sui CM totali e su una popolazione maschile con età superiore ai 70 anni. Così come, ma forse anche più che per le donne, è consentito parlare di predisposizione familiare. Difficile resta, comunque, individuare le reali cause, anche se l'orientamento attuale è quello di inserire il CMM tra le disendocrinie sessuali, sia quelle primitive che quelle indotte diversamente. Nel caso clinico presentato mancano tutti questi riferimenti e l'Autore, pur non tralasciando le ipotesi correnti, propone nuovi temi ed indirizzi di studio da approfondire per migliorare la comprensione di questa non comune neoplasia.

**Résumé.** — Le cancer du sein chez l'homme est une maladie rare.

L'Auteur présente ce travail pour mettre en évidence et évaluer de nouvelles méthodes d'étude à fin de mieux connaître ce Carcinome. Actuellement on pense que le C. du sein mâle doit être considéré parmi les dysendocrinies sexuelles avec une prédisposition familiale.

**Summary.** — Breast cancer in males is an uncommon disease and it accounts for 1% of all breast cancers. This pathology in men presents at a more advanced stage and in older age with a women compared group. Familial predisposing pattern is described. Difficulty is the show in order to evaluate risk factors. Nowadays, many AA report cause of CMM in sexual endocrine troubles (primitives or secondary at other diseases).

In a case report there is not all this, and the Authors evaluate and propose another new address of study, to understand this particular pathology.

**Parole chiavi:** Carcinoma Mammario Maschile, ormoni, estrogeni, disendocrinie sessuali.

**Abbreviazioni:** Carcinoma Mammario Maschile = CMM; Estrogeni = E; Ginecomastia = G; Androgeni = A; Progesterone = P; Paziente = pz.



## BIBLIOGRAFIA

- 1) Aghaudino P.U.: «Cancer of the male breast: analysis of forty-three cases in Ibadan, Nigeria». *Afr. J. Med. Sci.* 16 (1), p. 15-26, mar. 1987;
- 2) Azzopardi G.: «Problems in breast pathology». Volume II in the Series Major problems in Pathology, 1978;
- 3) Ballerini P., Recchione C., Cavalieri A., Moneta R., Saccozzi R., Secreto G.: «Hormones in male breast cancer». *Tumori* 76 (1), 26-8, Febr. 1990;
- 4) Bartel M., Wagner W., Adam G.: «Zur prognose des mannlichen Mammarkarzinoms». *Zentralblatt Chir.* 96, 1163, 1971;
- 5) Beretta Anguissola A., Lanio R., De Pirro R.: «I recettori per gli ormoni». Il Pensiero Scientifico Editore. Roma 1981;
- 6) Bhagwande J.B.: «Carcinoma of the male breast in Zambia». *E. Afr. Med. J.* 49, 89, 1972;
- 7) Bufano M.: «Trattato di Patologia Medica e Terapia». Ed. Vallardi, 1979;
- 8) Ceccarelli G.: «Manuale di Patologia Chirurgica». Ed. Piccin 1983;
- 9) Iafusco-Ansanelli: «Lezioni di Clinica Pediatrica». Ed. Idelson Napoli, 1985;
- 10) Clochiatti, Rosabian, Giovannoni, Galletti, Marsilio, Morondini, De Luca: «Il carcinoma mammario maschile (Nostra esperienza)». Il Friuli Medico, Udine, 1983;
- 11) Crichlow R.W.: «Carcinoma of the male breast». *Surg. Gynecol. Obstet.* 134, 1011, 1972;
- 12) Crichlow W.: «Male mammary cancer: an analysis of 32 cases». *Am. Surg.* 175, 489-494, 1974;
- 13) Daughaday W.H.: «Endocrine Control of Growth». Elsevier New York, 1987;
- 14) de Araujo P.M., Dias M.C.: «Papillary carcinoma of the male breast». *Acta Med. Port.* Aug-Oct '44-5, p. 221-3, 1989;
- 15) Dershow D.D.: «Male mammography». *Am. J. Roentgenol.*, Jan. 146 (1), p. 127-31, 1986;
- 16) Demeter J.G., Waterman N.G., Verdi G.D.: «Familial male breast carcinoma». *Cancer* 2342-3, 1990;
- 17) Dianzani M.U., Gentilini P.: «Chronic liver disease». *Frontiers of Gastrointestinal Research*, vol. 9, Karger S., Basilea 1986;
- 18) El Gazayerly N.M., Abdel-Aziz A.S.: «On bilharziosis and male breast cancer in Egypt: a preliminary report and review of the literature». *Br. J. Cancer* 17, 566, 1963;
- 19) Evans D.B., Crichlow R.W.: «Carcinoma of the male breast and Klinefelter's Syndrome: is there an association?». *Cancer*, Jul-Aug., 37 (4), p. 246-51, 1987;
- 20) Everson R.D., Frederic P.L., Fraumeni J., Fishman J., Wilson R.E., Stout D., Norris H.J.: «Familial male breast cancer». *Lancet* 1, 9, 1976;
- 21) Ewertz M., Holmberg L., Karjalainen S., Tretli S., Adamo H.O.: «Incidence of male breast cancer in Scandinavia, 1943-1982». *Int. J. Cancer*, Jan., 43(1), p. 27-31, 1989;
- 22) Falsafi A.: «Cancer du sein chez l'homme (114 observation)». *Ann. Chir.* 31 (11), 957-960, 1977;
- 23) Friedman M.A., Hoffmann F.: «Estrogen receptors in male breast cancer». *Cancer*, 47: 134-137, 1981;
- 24) Gambardella B., Strami G.: «Il cancro della mammella nell'uomo: orientamenti attuali». *Chirurgia Triveneta*, vol. XIX, n. 4, 1979;
- 25) Giamme M., Calcina G.G., Briglia R.: «Bilateal carcinoma of the male breast. Analysis of a clinical case». *Minerva Med.*, May 77 (22-23), p. 989-993, 1986;
- 26) Godano A., Massara D., Grassi G., Genovese M.G., Cavallotti G.P., Bocchini R.: «Male transexualism and hormonal therapy: radiologic pictures of the breast». *Arch. Ital. Urol. Nefrol. Androl.*, p. 107-111, 1990;
- 27) GU D.Z., Chen Z.X., Huang Y.R., Yu Z.H., Qian T.N., Gu X.Z., Jiang S.H., WU A.Y.: «Treatment of male breast cancer». *Chung Hua Chung Liu Tsa Chic*, 9 (4), 305-7, Jul. 1987;
- 28) Haangasen: «Malattie e tumori della mammella». Marrapese Ed. Roma, 1975;
- 29) Haller K.S., Rosen P.P., Schottenfeld D., Ashicari R., Kinne D.V.: «Male breast cancer: a clinical pathologic study of 97 cases». *Ann. Surg.* 188, 60-65, 1978;
- 30) Harris A.L., Dowsett M., Stuart-Harris R., Smith I.E.: «Role of aminoglutethimide in male breast cancer». *Br. J. Cancer*, 54, 657-660, 1986;
- 31) Hirayama T.: «Diet and cancer». *Nutr. Cancer*, 1:67-81, 1979;
- 32) Ho T.C., st. Jacques M., Schopflocher P.: «Pigmented Paget's disease of the male breast». *J. Am. Acad. Dermatol.*, Aug. 23 (2 Pt2), p. 338-41, 1990;
- 33) Leivonen M.K., Peltokallio P., Kalima T.V.: «Long-term survival in male breast cancer». *Ann. Chir. Gynaecol.* 78 (2), 146-8, 1989;
- 34) Lenfant-Pejovic M.H., Mlica-Cabanne M., Bouchardy C., Auquier A.: «Risk factors for male breast cancer: a Franco-Swiss case-control study». *Iny J. Cancer* 45 (4), 661-5, Apr. 1990;
- 35) Jashabhai K. Patel, Takuma Nemoto, Thomas L. Dao: «Metastatic breast cancer in males. Assessment of Endocrine Therapy». *Cancer*, 53:1344-46, 1984;
- 36) Keller A.Z.: «Demographic, clinical and survivorship characteristics of male with primary cancer of the breast». *Am. J. Epidemiol.* 85, 183, 1967;
- 37) Mitchell E.L.: «A cytogenetic study of male breast cancer». *Cancer Genet Cytogenet.* 47 (1), 107-12, Jul 1990;
- 38) Montorsi W., Peracchia A., Pietri P.: «Semeiotica Chirurgica». Ed. Minerva Medica 1983;
- 39) Morgan D.A.L., Hong A.: «Carcinoma of the male breast and oestrogen metabolism». *Br. Med. J.*, 2, 206, 1978;
- 40) Morimoto T., Komaki K., Yamakawa T., Tanaka T., Oomine Y., Konishi Y., Mori T., Moden Y.: «Cancer of the male breast». *J. Surg. Oncol.* 44(3), 180-4, Jul 1990;
- 41) Merck: «Anatomia e funzioni dell'ipofisi anteriore». Ed. 1990;

- 42) Nielsen B.B.: «Fibroadenomatoid hyperplasia of the male breast». *Am. J. Surg. Pathol.*, 14(8), 774-7, Aug 1990;
- 43) Pacheco M.M., Oshima C.F., Lopes M.P., Widman A., Franco E.L., Brentani M.M.: «Steroid hormone receptors in male breast diseases». *Anticancer Res.* p. 1013-7, 1986;
- 44) Peter W., Brown M.D. and Jose J. Terz M.D.: «Breast carcinoma associated with klinefelter Syndrome. A case report». *Journal of Surg. Oncology* 10:413-415, 1978;
- 45) Pluchinotta A.M., Fabris G.: «Manuale di diagnostica e terapia del carcinoma mammario». Ed. Piccin Padova 1979;
- 46) Ribeiro G.G.: «Male breast carcinoma: a review of 301 cases from the Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester». *Br. J. Cancer* 51, 115, 1985;
- 47) Rebar R.W.: «Practical evaluation of hormonal status in reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management». Ed W.B. Saunders Company, 1978;
- 48) Russin V.L., Lachwicz C., Kline T.S.: «Male breast lesions: gynecomastia and its distinction from carcinoma by aspiration biopsy cytology». *Diagn Cytopathol* 5(3), 243-7, 1989;
- 49) Sachs M.D.: «Carcinoma of the male breast». *Radiology* 37, 458, 1941;
- 50) Satiani B., Powell R.W.: «Cancer of the male breast: a thirty years of experience». *Am. Surg.*, 44 (2), 85-93, 1978;
- 51) Scharff R.W., Torloni H.: «Types histologiques des tumeurs du sein». *Organisation Mondiale de la Santé*, Geneve 1968;
- 52) Stierer M., Spoula H., Rosen H.R.: «Breast cancer in the male: a retrospective analysis of 15 cases». p. 128-31, *Onkologie* 1990;
- 53) Schlaffack O.K., Braun O., Maier U.: «Report of two cases of male breast cancer after prolonged estrogen treatment for prostatic carcinoma». *Cancer Detect Prev.* 9 (3-4), 319-22, 1986;
- 54) Skegg D.C.G.: «Alcool, caffè, grassi e tumori della mammella». *Br. Med. J.* 8(36), 184-6, Marz 1988;
- 55) Tahara H., Jojama H., Noguchi S., Nishizawa Y., Iwanaga T., Iljimo S., Hotanaka T., Ohtsum M., Huriyama H., Higashiyama N.: «Carcinoma of the male breast with special refence to non invasive carcinoma». *Nippon Gan Chiryo Gakkai Shi.* Marz. 2(3), P; 585-91, 1989;
- 56) Teleky B., Fruhwirth J., Reiner G., Schmid C., Reiner A., Hansberger H., Spena J., Steinolorfer P., Jakesz R.: «Breast cancer in the male. A long term follow up study of 55 patients». *Fortsch Med.*, Mar 108(9), p. 184-6, 1990;
- 57) Teodori U.: «Trattato di Medicina Interna, IV edizione». Ed. SEU, Roma, 1988;
- 58) Visfield J., Scheike O.: «Male breast cancer». *Cancer* 32, 985, 1973;
- 59) XU R.N.: «Male breast cancer: clinical, pathologie and immunohistochemical study». *Chung Hua Ko Tsa Chic.* p. 28-30, 61, Han 1989;
- 60) Williams F.L., Lloyd O.L.: «Associations between data for male lung cancer and female breast cancer within five countries». *Cancer*, Oct, 64 (8), P. 1764-8, 1989.



## LA CHIRURGIA MINIINVASIVA NELLE URGENZE TORACICHE

Settimio Moscato

Giovanni Lenna

### INTRODUZIONE

La laparoscopia è una metodica ben conosciuta da molti Chirurghi i quali spesso hanno esitato ad usarla preferendo eseguire in caso di dubbio diagnostico una laparotomia esplorativa (1).

Dal 1987, quando Mouret (2) ha eseguito il primo intervento con la tecnica videolaparoscopica, la tecnica miniinvasiva ha avuto uno sviluppo incredibilmente rapido inizialmente in ambito addominale e successivamente toracico.

Molte scuole chirurgiche sull'onda dell'entusiasmo oltre agli interventi codificati si sono lanciati verso interventi che avevano come matrice comune le vie d'accesso proprie della tecnica miniinvasiva e la riproducibilità di quelli tradizionali (3).

Tutto ciò è stato enormemente sostenuto dalle aziende specializzate che hanno fornito materiali e strumenti sempre più idonei ed affidabili.

La possibilità di eseguire una esplorazione del cavo toracico senza tuttavia ricorrere ad ampie vie d'accesso cutanee a soli fini diagnostici (4), associando eventualmente manovre chirurgiche, ha spinto la nostra équipe ad applicare la metodica miniinvasiva nell'ambito delle urgenze toraciche (5, 6).

Sulla base dell'esperienza acquisita in chirurgia toracica tradizionale, e sfruttando la possibilità di avere una discreta casistica di urgenze chirurgiche abbiamo ritenuto opportuno applicare la metodica miniinvasiva eseguendo toracoscopia su casi selezionati.

Si è cominciato ad applicare la metodica nel politraumatizzato e successivamente nel Pnx, con l'intento iniziale prevalentemente diagnostico piuttosto che interventistico; nel contempo, l'acquisita esperienza nella corretta esplorazione del cavo toracico, ci ha permesso di trattare le lesioni riscontrate con la sola tecnica miniinvasiva.

I pazienti indicati per la metodica miniinvasiva videotoracoscopica sono quelli instabili dal punto di vista emodinamico, con un quadro clinico generale non rassicurante, senza tuttavia dati da indicare un'urgenza indifferibile; l'approccio miniinvasivo da un lato risolve il problema dell'aggressività chirurgica fornendo tutte le possibilità diagnostiche e terapeutiche dell'intervento chirurgico tradizionale (7-8).

### CASISTICA

In un anno di attività di chirurgia miniinvasiva toracica in urgenza abbiamo sottoposto 18 pazienti giunti alla nostra osservazione in Pronto Soccorso:

- 4 Emotoraci da ferite penetranti;
- 12 Pneumotoraci massivi spontanei;
- 2 Emotoraci massivi iatrogeni (conseguente a drenaggio toracico per Pnx).

Dei 18 pazienti osservati 11 erano di sesso maschile e 7 di sesso femminile, di età compresa tra 16 e 65 anni.

Si è optato per la toracoscopia nei due traumi toracici aperti a causa dell'emotorace. Mentre nei 12 casi di Pnx spontaneo l'esame toracoscopico è stato eseguito in anestesia locale attraverso la via del drenaggio stesso (IV spazio sulla linea ascellare media) previa sua rimozione.

I due pazienti affetti da emotorace iatrogeno sono stati trattati in anestesia generale.

### MATERIALI E METODI

Per gli interventi con la tecnica Miniinvasiva si è optato per la disposizione del malato di fianco sul lato opposto dell'emitorace da operare, con l'équipe disposta come nella figura (Fig. 1).

Anche per l'introduzione dei Trocar si è optato per i tre siti classici (Fig. 2).

Nei quattro pazienti affetti da ferite penetranti del torace la lesione del parenchima polmonare è stata trattata con apposizione di colla biologica e drenaggio toracico.

I dodici pazienti con Pnx massivo previa diagnosi videotoracoscopica di "Pneumopatia bollosa" (con prevalenza del segmento apicale del lobo superiore) sono stati trattati con Bullectomia o Resezione Polmonare Atipica associata a Pleurodesi con diatermocoagulatore.

I rimanenti due casi trattati per emotorace, hanno avuto storia clinica pressoché analoga. Pazienti osservati in pronto soccorso per versamento pleurico massivo, drenati in urgenza hanno mostrato progressiva anemizzazione nelle ore successive. Si è optato per l'esecuzione di indagine Videotoracoscopica sostituendo al tubo di drenaggio l'ottica. Nel primo caso è stata trovata una lesione parenchimale sanguinante, trattata con colla di fibrina mentre nel secondo caso la lesione riguardava la cupola pleurica: la sezione della arteria intercostale è stata trattata mediante l'apposizione di clips metalliche. Entrambi i pazienti sono stati drenati nuovamente con tubo in aspirazione.

Nella nostra casistica la mortalità è stata nulla così come le complicanze. I pazienti hanno avuto regolare decorso post operatorio scevro da qualsiasi complicanza e sono stati dimessi tra la terza e la sesta giornata post operatoria.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Sebbene la nostra casistica sia esigua riteniamo di poter trarre alcune conclusioni importanti.

La metodica chirurgica miniinvasiva toracoscopica è da considerare un valido presidio diagnostico prima che terapeutico soprattutto in quei casi in cui una diagnosi di certezza sia qualitativa che quantitativa non possa essere formulata.

La riduzione del trauma sulla parete toracica e quindi il dolore post operatorio favorirebbe la riespansione polmonare e la ripresa della normale dinamica respiratoria.

Inoltre possiamo considerare come la riduzione del danno estetico e la semplificazione del trattamento e della degenza post-operatoria riduca enormemente i

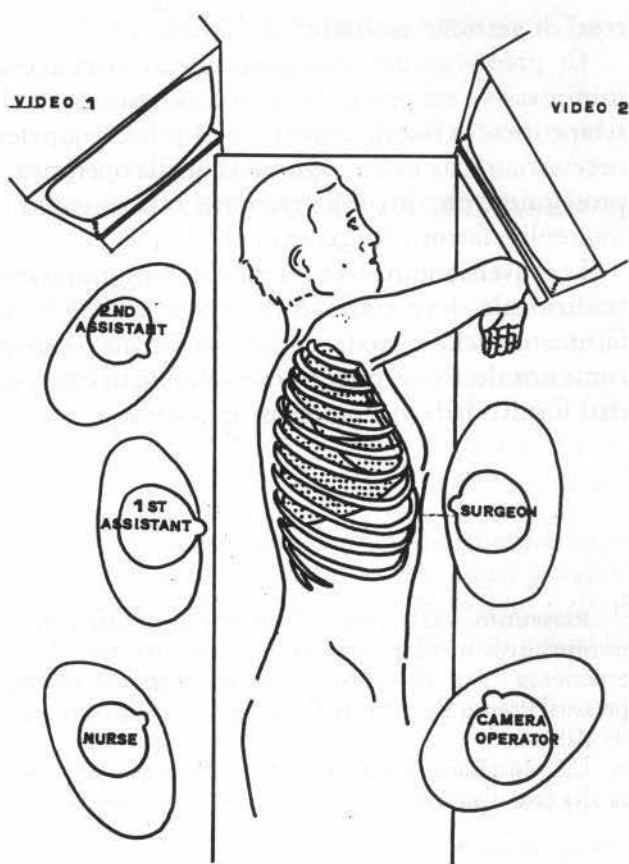


Fig. 1 – Disposizione dell'Equipe Operatoria.

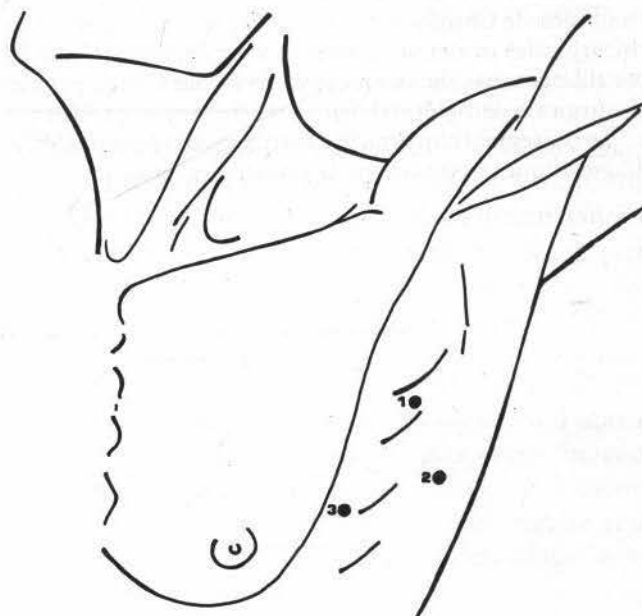


Fig. 2 – Punti di Introduzione dei Trocar. 1 per il Toracoscopia 2 e 3 per gli strumenti operativi.



costi di gestione sanitaria.

Ci preme ancora ribadire come il trattamento miniinvasivo sia prima di tutto diagnostico più che terapeutico: la fase diagnostica preliminare non deve necessariamente essere seguita da quella operativa. Il proseguimento, in urgenza, deve tenere conto di molteplici fattori, sia generali che locali.

La conversione in un intervento di chirurgia toracica tradizionale deve essere considerato non come un fallimento della metodica miniinvasiva ma piuttosto come una decisione ponderata e valutata in base a dei dati forniti dalla videotoroscopia stessa.

**Riassunto.** — Gli Autori, dopo aver applicato la tecnica miniinvasiva in interventi in elezione, riportano la loro esperienza circa 18 casi di Urgenze Toraciche osservati presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale San Carlo Borromeo di Milano.

L'applicazione di questa metodica è tuttavia subordinata alla fase diagnostica ed alla gravità della lesione.

**Résumé.** — Les Auteurs, après l'application de la technique de Chirurgie Thoracoscopique in interventions chirurgicales in élection, réfèrent leurs expériences sur 18 cas d'Urgences Thoraciques observés dans l'acceptation chirurgicale de l'Hôpital San Carlo Borromeo de Milan.

Le traitement chirurgical dépend avant tout de la phase diagnostique et en suite de la gravité des lésions.

**Summary.** — The Authors report 18 cases of thoracic emergencies treated by means of Minimally Invasive Surgery observed at S. Carlo Hospital of Milan.

The opportunity of the treatment by this method is discussed mainly upon to diagnostic evaluation of the severity of the lesions.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Oaks D., Sherck J., Brodsky J., Mark J.: «Therapeutic thoracoscopy». *J. Thor. Cardiovasc.*, 27: 269-273, 1984;
- 2) Wakabayshi A.: «Thoracoscopic dilatation of blebs in treatment of recurrent or persistent pneumothorax». *Am. Thor. Surg.* 48: 651-653, 1989;
- 3) Berci G., Sackier J., Paz Parlow M.: «Emergency laparoscopy». *Am. J. Surg.*, 161: 332, 1991;
- 4) Gomel V.: «Laparoscopy in general surgery». *Am. J. Surg.* 131: 319, 1976;
- 5) Boutin C., Viallat J.R., Aelony Y.: «Practical thoracoscopy». Berlin-Heidelberg Spinger-Verlag Ed. 1991;
- 6) Jacobaeus H.: «The practical importance of thoracoscopy in surgery of the chest». *Surg. Gyn. Obst.* 34: 289-296, 1992;
- 7) Cuschieri A.: «Minimal access surgery and the future of interventional laparoscopy». *Am. J. Surg.* 161: 404-407, 1991;
- 8) Inderbitzi R., Molnar J.: «Experience in the diagnostic and surgical video endoscopy of the thoracic cavity». *Schw. Med. Woch.* 120: 51-52, 1990;
- 9) Biraghi T., Moscato S., De Angelis G., El Hadi R., Sampietro R.: «Il drenaggio della cavità pleurica». *Minerva Chir.* 47: 1-8, 1992;
- 10) Sampietro R., Biraghi T., De Angelis G., Moscato S.: «Chirurgia videotoroscopica». *Chir. Arch. Trim.* 16: 103-107, 1992.

## LA DACRIOSCINTIGRAFIA NELLO STUDIO DELLA FUNZIONALITÀ LACRIMALE

F. Focosi\*

R. Moschettini\*

A. Macchi\*\*

A. Carboni\*\*\*

### LA DACRIOSCINTIGRAFIA

Nell'ambito delle metodiche di indagine delle vie di deflusso lacrimali, una delle più moderne è costituita dalla dacrioscintigrafia, che permette non solo uno studio morfologico, ma anche e soprattutto uno studio della funzionalità lacrimale. Tale metodica si basa sull'impiego di un radioisotopo che, instillato nel canto esterno dell'occhio in esame, viene seguito nel suo deflusso attraverso l'apparato lacrimale mediante una gamma camera collegata ad un computer che elabora e memorizza i dati così rilevati.

La dacrioscintigrafia permette di studiare il drenaggio lacrimale in condizioni basali e ottimali, dato che:

- 1) il quantitativo di liquido instillato è tale da non alterare la normale dinamica del deflusso;
- 2) la viscosità del tracciante è paragonabile a quella delle lacrime;
- 3) il radioisotopo viene instillato e non iniettato: l'iniezione potrebbe forzare le vie di drenaggio e indicare una normale pervietà anche in presenza di ostacoli al deflusso.

La tecnica ha inoltre i vantaggi di essere non invasiva, indolore e di presentare una pericolosità minima per la scarsa radioattività (0,014 rads).

La dacrioscintigrafia, infine, grazie alla sua estre-

ma sensibilità diagnostica, è in grado di rilevare ostruzioni minime, ancora allo stadio subclinico, potendo quindi essere impiegata come test di screening per la individuazione e la prevenzione delle disfunzioni lacrimali.

### INDICAZIONI

Le attuali indicazioni della dacrioscintigrafia comprendono:

- 1) valutazione di pazienti con epifora in cui è impossibile dimostrare l'eziologia e la sede dell'ostruzione mediante i test clinici di routine;
- 2) documentazione della presenza di anomalie delle vie lacrimali;
- 3) determinazione dello stato del sistema naso lacrimale nella patologia nasale e sinusale;
- 4) valutazione di dati fisiologici e farmacologici del sistema di deflusso;
- 5) identificazione delle iniziali condizioni patologiche predisponenti le sindromi ostruttive.

### METODOLOGIA

Per la dacrioscintigrafia con radioisotopi abbiamo usato una gamma camera a largo campo dotata di un collimatore per basse energie ed alta risoluzione.

Nel canto esterno dell'occhio da esaminare vengono instillati 50  $\mu$ ci di 99 m Tc pertectenato mediante una pipetta automatica.

Il 99 m Tc pertectenato ha una viscosità di 0,87 centipoise a 37°, simulando perfettamente in tal modo la viscosità delle lacrime.

(\*) Istituto di Clinica Oculistica - Università Cattolica, Roma.

(\*\*) I.P.A.M. - II R.A. - Roma.

(\*\*\*) Istituto di Clinica Oculistica Università La Sapienza, Roma.



La gamma camera è collegata ad un elaboratore che registra le immagini della dacrioscintigrafia dinamica su un disco magnetico. L'acquisizione dei dati inizia nel momento della instillazione e prosegue per tutto il tempo dell'esame (17 min) per un totale di 34 immagini di 30 secondi ciascuna.

Se entro tale intervallo di tempo il tracciante non raggiunge la cavità nasale, viene effettuata una nuova ripresa della durata di 2 min a distanza di 30 min dall'instillazione del tracciante (dacrioscintigrafia statica).

Nelle immagini dinamiche è evidenziabile il transito del radiofarmaco nella sua progressione temporale.

Al termine dell'esame dinamico (ed eventualmente dell'esame statico), dopo aver richiamato sul display i dati immagazzinati, si selezionano le regioni di interesse, denominate R.O.I. (regions of interest), corrispondenti a:

- 1) canto interno/canalicoli;
- 2) sacco;
- 3) cavità nasali.

Per ciascuna R.O.I. viene quindi elaborata una curva attività/tempo della radioattività, da cui si calcola "il tempo di comparsa" del radiofarmaco in ciascun segmento delle vie lacrimali.

Successivamente si seleziona una 5<sup>a</sup> R.O.I. sul tratto sacco-dotto naso-lacrimale e si calcola il tempo medio di transito (T.M.T.) in quel tratto.

La prima R.O.I., quella che riguarda il canto interno ed i canalicoli, viene utilizzata al solo scopo di constatare la pervietà dei puntini e dei canalicoli lacrimali.

## CASISTICA CLINICA

Nel nostro studio abbiamo esaminato 10 pazienti, di età superiore ai 40 anni, di cui 7 donne e 3 uomini, che presentavano iposecrezione lacrimale di grado lieve, caratterizzata cioè da ipolacrimia (rilevata con i test di Schirmer 1 e 2) ma non da alterazioni anatomiche patologiche corneo-congiuntivali.

L'esame dacrioscintigrafico ha permesso di stabilire i tempi di transito nei diversi segmenti (R.O.I.) della via di deflusso lacrimale ed il tempo medio di transito per ciascun soggetto.

I valori da noi ottenuti sono riportati nella tabella 1.

Da tale tabella si può chiaramente vedere come i tempi di transito da noi rilevati siano notevolmente ridotti rispetto ai dati fisiologici.

Il T.M.T. varia infatti da 1,39' a 3,12' per OD e da 1,42' a 3,14' per OS.

Il T.M.T. di controllo risulta essere invece di 6,90'  $\pm$  1,75'.

Le differenze rispetto al gruppo di controllo riguardano soprattutto i segmenti più distali delle vie lacrimali, ai quali verosimilmente è imputabile la diversa funzionalità dell'apparato lacrimale.

L'aumento della velocità di transito del fluido lacrimale, in assenza di alterazioni morfologiche dimostrabili della via di deflusso, potrebbe essere causato da un aumento dell'effetto pompa ("lacrima pump") correlato alla maggiore frequenza dell'ammiccamento e/o da una variazione della viscosità lacrimale.

Tali fattori incrementerebbero il deflusso del già scarso film lacrimale aggravando in tal modo la sindrome da secchezza oculare.

## CONCLUSIONI

Da quanto riportato appare evidente la validità e soprattutto la sensibilità della dacrioscintigrafia con radioisotopi in special modo nell'esplorazione funzionale delle vie lacrimali, sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

La relativa innocuità per il paziente (0,014 rads) e l'assenza di controindicazioni assolute rendono la dacrioscintigrafia un esame ripetibile nel tempo ed eseguibile su qualunque soggetto.

Nel nostro studio, condotto su 10 pazienti con sindrome da secchezza lacrimale di grado lieve, la dacrioscintigrafia ha dimostrato una costante "alterazione funzionale" delle vie di deflusso, evidenziando così l'estrema sensibilità della metodica utilizzata.

Infatti, misurando i tempi di comparsa del tracciante radioattivo attraverso i diversi compartimenti del sistema (R.O.I.), abbiamo rilevato che tali tempi risultano quasi dimezzati rispetto ai controlli e che la velocità di deflusso risulta di conseguenza raddoppiata.

**Riassunto.** — Sono stati sottoposti a dacrioscintigrafia 10 pazienti in iposecrezione lacrimale di grado lieve. Tale metodica si è rivelata molto sensibile evidenziando in tutti i pazienti un'alterazione funzionale delle vie di deflusso lacrimale, che si traduce in un netto aumento della velocità di transito del tracciante.

Tabella 1

	Tempo di comparsa				T.M.T.			
	Sacco		Dotto		Naso			
	dx	sn	dx	sn	dx	sn	dx	sn
S.N.	30"	30"	1,35'	1,32	1,58'	1,61'	1,39'	1,42'
G.N.	30"	30"	2,20'	2,2'14'	3,03'	2,82'	2,20'	2,16'
G.B.	30"	30"	1,58'	1,65'	2,42'	2,58'	1,53'	1,71'
E.R.	30"	30"	2,81'	3,03'	3,00'	3,04'	2,70'	2,92'
R.G.	30"	30"	2,50'	2,56'	2,77'	2,85'	2,48'	2,53'
A.M.	40"	40"	2,81'	2,89'	3,40'	3,46'	3,12'	3,14'
F.N.	30"	30"	2,78'	2,82'	2,68'	2,83'	2,70'	2,94'
C.D.T.	30"	30"	2,23'	2,08'	3,00'	2,81'	2,20'	2,12'
M.C.	30"	30"	2,51'	2,48'	3,40'	2,95'	3,00	2,80'
E.L.	30"	30"	1,35'	1,36'	2,03'	1,98'	1,42'	1,46'

**Résumé.** – Nous avons soumis à la *dacryo-scintigraphie* 10 patients qui avaient une légère insuffisance de sécrétion lacrymale. Cette méthode s'est révélée très sensible, en démontrant dans tous les patients un'altération fonctionnelle du drainage lacrymal, qui provoque une nette augmentation de la vitesse de transit du radio-isotope.

**Summary.** – Ten patients with mild lacrimal hyposecretion underwent *dacrioscintigraphy*. This method proved to be very sensible showing, in all patients, a "functional change" of the ways of lacrimal drainage, resulting in a significant increase in flow speed of Radioisotope.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Amanat L.A., Hilditch T.E. and Kwok C.S.: «Lacrimal Scintigraphy. Compartmental Analysis of Data». *British Journal of Ophthalmology*, 67, 713-719, 1983;
- 2) Amanat L.A., Hilditch T.E. and Kwok C.S.: «Lacrimal Scintigraphy. III. Physiological aspects of Lacrimal Drainage». *British Journal of Ophthalmology*, 67, 729-32, 1983;
- 3) De Rossi G., Salvatori M., Focosi F., Dickmann A.: «I radioisotopi nello studio delle vie lacrimali». XXX Cong. Naz. Incontri Mediterranei di Radiol. Milano 7-12 giugno 1982;
- 4) De Rossi G., Salvatori M., Giordano A. Focosi F., Dickmann A., Melchiorri G.: «Dacrioscintigrafy: a survey of diagnostic application». *Nucl. Compact* 15, 69-71, 1984;
- 5) Focosi F., De Campora E., De Rossi G., Dickmann A., Manganelli C., Salvatori M.I., Valenza V.: «Dacrioscintigraphy in some disease conditions». *Atti IV International Symposium on the Lacrimal sistem* 1986;
- 6) Montanara A., Scorgia G.: «Ultrasonography and thermography of the Lacrimal Drainage System». *Atti IV International Symposium on the Lacrimal Sistem*, 1986;
- 7) Robertson J.S., Brown M.L., Corvard D.N.: «Radiations Absorbed Dose to the Lens in Dacryoscintigraphy with 99 mTc 04». *Radiology*, 113, 747, 1979;
- 8) Rossomondo R.L., Carlton W.H., Trueblood, Thomas R.P.: «A new method of evaluating lacrimal drainage». *Arch. Ophtalm.* (Chicago), 88, 523, 1972;
- 9) Salvatori M., De Rossi G., Focosi F., Dickmann A.: «La dacrioscintigrafia». *La Radiologia Medica*, 69, Suppl. n. 3, 118, 119, 1983;
- 10) Sorensen E., Jensen F.: «Tear flow in normal human eyes. Determination by means of radioisotope and gamma camera». *Acta Ophthalmologica* 57, 691, 1979;
- 11) Sorensen T.T., Jensen F.: «Lacrimal pathology evaluated by dynamic lacrimal scintigraphy». *Acta Ophthalm.*, 58, 597, 1980.



## SINTESI ED ATTIVITÀ BIOLOGICA DI NUOVI DERIVATI A STRUTTURA FENIL-AZOLIL-ETANICA

Prof. G.C. Porretta

S.Ten. farm. A. La Cava

La necessità di trovare nuove molecole utili nella terapia delle micosi patogene ha assunto negli ultimi anni una particolare importanza, anche in relazione al trattamento delle infezioni opportunistiche insorgenti negli individui immunodepressi, quali ad esempio i pazienti affetti da AIDS.

Infatti, oltre ai ben noti agenti patogeni fungini, quali la *Candida*, il *Cryptococcus* ed il *Mucor*, un numero crescente di altri agenti micotici e di lieviti è ora riconosciuto essere la causa di infezioni in pazienti in cui è compromessa la risposta immunitaria.

Fino a qualche tempo fa, sostanze di elezione nella terapia delle micosi sistemiche erano state l'Amfotericina B e la Nistatina, ma recentemente l'impiego dei derivati azolici ha assunto una posizione di preminenza.

L'effetto dei derivati azolici sui lieviti e su altri funghi sembra essere in relazione con la capacità che queste sostanze hanno di alterare la permeabilità delle membrane.

Infatti si ritiene che questa classe di antifungini agisca inibendo l'enzima Lanosterolo C-14 demetilasi che, a livello della membrana cellulare, catalizza la conversione del Lanosterolo in Ergosterolo, principale sterolo cellulare dei funghi.

Aoyama e coll. hanno dimostrato che la reazione di demetilazione coinvolge il Citocromo P-450 con produzione di formiato dall'ossigeno atmosferico. Il Citocromo P-450 è una emoproteina ubiquitaria che pare avere un ruolo di primaria importanza nella sintesi e nella degradazione degli steroidi e degli acidi grassi endogeni. Tale enzima è una monossigenasi che catalizza reazioni di ossidrilazione nelle quali un substrato organico viene ossidrilato a spese di uno degli atomi di ossigeno dell'O<sub>2</sub>, mentre l'altro ossigeno viene ridotto ad acqua da equivalenti riduttivi forniti dal NADH o dal NADPH, ma trasferiti al Citocromo P-450 solitamente da una proteina ferro-zolfo.

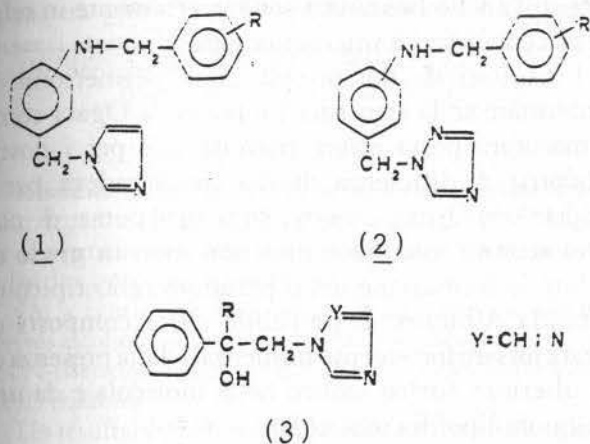
È noto che talvolta composti eterociclici, contenenti atomi di azoto con "Lone pair" non impegnati, possono formare un complesso con il gruppo eme del Citocromo P-450, così da prevenire la fissazione e l'attivazione dell'ossigeno.

Questa inibizione al sito catalitico sembra essere il meccanismo d'azione degli agenti antifungini azolici sostituiti sull'enzima C-14 demetilasi nelle cellule fungine.

Le precedenti ricerche condotte presso i laboratori del Prof. Porretta avevano evidenziato che la struttura (1H-imidazol-1-il-metil)-benzenamino (1) era molto attiva in vitro, ed in vivo, per applicazioni topiche, determinava la guarigione all'ottavo giorno di terapia. L'attività maggiore era posseduta dalla struttura in cui il gruppo amminico era posto in orto ed in cui R era un atomo di cloro posto in para rispetto all'anello benzenico. Invece l'orto ammina portava alla guarigione addirittura al quarto giorno di terapia, risultando così più efficace del Miconazolo.

Inoltre era stato evidenziato che la struttura (1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-benzenamino (2), pur essendo scarsamente importante per quanto riguarda l'attività in vitro sui patogeni umani, inibiva invece la produzione di spore di *Aspergillus* e *Penicillium*.

Sulla base di questi precedenti risultati, tenendo conto che tutti i composti azolici ad attività antifungina contengono una comune porzione molecolare riconducibile al fenil-etano, ed in riferimento a quanto riportato da Ogata, che ha stabilito che il fenil-azolil-etanolo (3) possa essere il farmacoforo necessario per l'attività antimicotica per via orale, si è deciso di sintetizzare i nuovi composti (8-13), dove R è rappresentato via via da un atomo di fluoro, di cloro, di bromo, da un gruppo metilico o da un semplice atomo di idrogeno.



Come riportato nello schema seguente, per reazione dell'opportuno acetofenone (4) con bromo in acido acetico a temperatura ambiente si ottengono i bromoderivati (5). Da questi, come descritto da Nardi e coll., per reazione con imidazolo in N,N-Dimetilformammide a temperatura di 5-10 °C, si possono agevolmente ottenere gli N-(Benzoilalchil)-

imidazoli (6), dai quali sono stati preparati i derivati alcoolici (8), le ossime (9) ed i para-nitro-fenil-idrazoni (10) degli imidazoli.

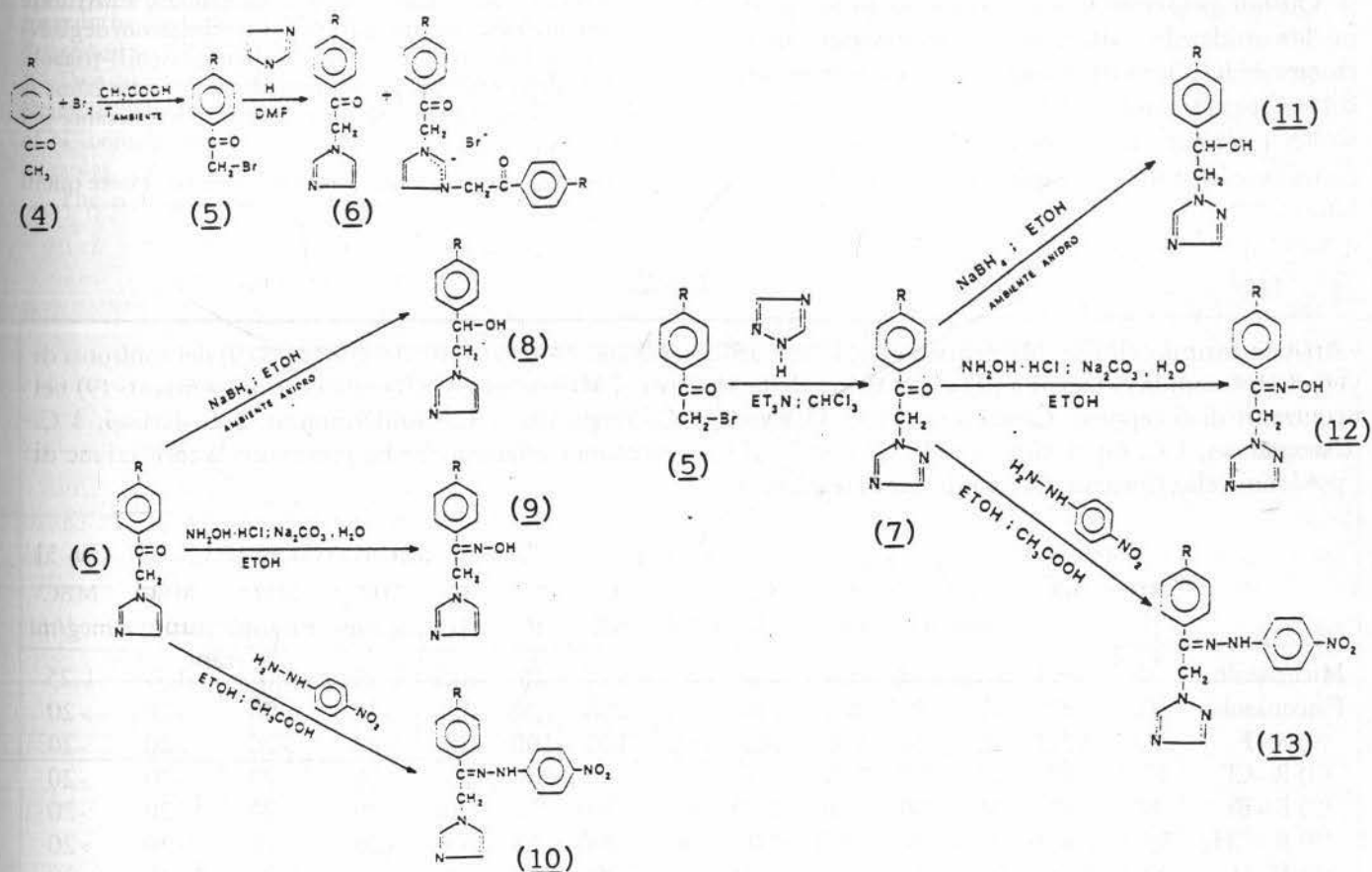
Sempre dai derivati (5), per reazione con triazolo in cloroformio e trietilammina alla temperatura di 5 °C, si ottengono poi gli N-(Benzoilalchil)-triazoli (7) da cui si ricavano i composti (11-13).

Come si vede, abbiamo voluto preparare due serie di analoghi strutturali, per poter valutare quale influenza sull'attività avesse l'introduzione di un atomo di azoto sull'anello imidazolico e per poter paragonare quindi l'attività di derivati imidazolici con quella di derivati triazolici.

Tutti i composti sintetizzati sono stati confermati dalle analisi fisiche e, per controllarne l'attività microbiologica, sono stati saggiati presso l'Istituto di Microbiologia della Facoltà di Farmacia.

È stata valutata l'attività antifungina in vitro nei confronti della *Candida Albicans* e di vari ceppi di *Candida species*. Inoltre è stata saggiata l'attività antibatterica contro gram-positivi e gram-negativi.

Miconazolo, Fluconazolo, Acido Pipemidico e



Schema di sintesi



Minociclina sono stati usati come controllo positivo per l'attività antibatterica ed i tests sono stati effettuati aggiungendo Sodio-dodecil-solfato al terreno di coltura. Inoltre si è saggiato anche l'effetto inibitorio sulla formazione dello pseudomicelio tipico, come suggerito da Ogata.

I composti la cui attività è degna di nota sono le ossime degli N-(Benzoilalchil)-imidazoli (9). Comparando infatti l'attività antimicotica dei composti (9) con quella del Miconazolo e del Fluconazolo nei confronti della *Candida Albicans* e di *Candida species*, si osserva come, pur non inibendo la formazione dello pseudomicelio tipico, cosa che, fra l'altro avviene anche per il Fluconazolo, i composti (9) posseggono in varia misura un certo grado di attività antimicotica.

Per quanto riguarda l'attività antibatterica, infine, il derivato ossimico (9) in cui R è rappresentato da un atomo di cloro, mostra nei confronti di alcuni ceppi di batteri gram-positivi e gram-negativi maggiore attività di quella evidenziata dal Fluconazolo e dal Miconazolo ed a volte simile all'Acido Pipemidico ed alla Minociclina.

Quindi possiamo rilevare come la presenza del nucleo imidazolico sia molto importante per l'attività, tant'è che i derivati triazolici sono inattivi in vitro sui patogeni umani.

Per i derivati imidazolici la presenza del gruppo ossimico e la presenza di atomi di fluoro e di cloro in

para sull'anello benzenico sono strettamente in relazione con l'attività microbiologica.

I risultati da noi ottenuti non permettono di confermare se la struttura proposta da Ogata come farmacoforo possa essere ritenuta tale per i nostri prodotti. A differenza di ciò che accadeva per i prodotti di Ogata, i nostri composti dotati di una certa attività microbiologica non sono in grado di inibire la formazione dello pseudomicelio tipico di *Candida Albicans*. È probabile che i composti di Ogata fossero fortemente influenzati dalla presenza di un ulteriore nucleo azolico nella molecola e da una maggiore lipofilia molecolare.

Infine va notato che i derivati fenil-idrazonici sono inattivi, pur mostrando la para-nitro-fenil-idrazina stessa una certa attività.

**Riassunto.** — L'impiego dei derivati azolici nella terapia delle micosi ha assunto un ruolo di primaria importanza, anche in relazione al trattamento delle infezioni opportunistiche negli individui immunodepressi.

Sono state sintetizzate due serie di analoghi strutturali: derivati alcoolici, ossime, para-nitro-fenilidrazoni degli N-(Benzoilalchil)-imidazoli e degli N-(Benzoilalchil)-triazoli.

I risultati ottenuti permettono di evidenziare come la presenza del nucleo imidazolico sia molto importante per l'effetto antimicotico.

Inoltre i composti più attivi sono risultati essere quelli

### Tabella

Attività antimicotica del Miconazolo e del Fluconazolo comparata con l'attività dei composti (9) nei confronti di ceppi di *Candida Albicans* a pH=7,2. Valori della MIC per il Miconazolo, il Fluconazolo ed i composti (9) nei confronti di 6 ceppi di *Candida sp.* (1 *C. Glabrata*, 1 *C. Tropicalis*, 1 *C. Guillermondii*, 1 *C. Krusei*, 1 *C. Parapsilosis*, 1 *C. Lipolytica*), a pH=7,2 e minima concentrazione effettiva che ha prevenuto la formazione di pseudomicelio tipico di 4 ceppi di *Candida Albicans*.

	<i>Candida Albicans</i>			<i>Candida sp.</i>					C.a.AD6 C.a.FE40 C.a.USL C.a. 31				
	R%	nX	Range mcg/ml	C. GL.	C. TR.	C. GUI.	C. KR.	C. P.	C. L.	MEC mcg/ml	MEC mcg/ml	MEC mcg/ml	MEC mcg/ml
Miconazolo	0	0,53	<0,2-1,56	0,8	0,8	<0,2	3,12	25	<0,2	1,25	0,62	0,31	1,25
Fluconazolo	10,5	19	<0,2-200	200	200	3,12	200	1,56	0,8	>20	>20	>20	>20
(9) R=F	2,6	95,2	25->200	100	100	100	100	100	100	>20	>20	>20	>20
(9) R=Cl	11,7	47	25->200	200	200	100	200	50	25	>20	>20	>20	>20
(9) R=Br	89	50	50->200	>200	>200	50	>200	50	>200	>20	>20	>20	>20
(9) R=CH <sub>3</sub>	92,1	166,6	100->200	>200	>200	200	>200	>200	200	>20	>20	>20	>20
(9) R=H	42,1	186,3	100->200	>200	>200	200	>200	200	200	>20	>20	>20	>20

in cui era presente il gruppo ossimico ed in cui erano presenti atomi di fluoro e di cloro in posizione para sull'anello benzenico.

**Résumé.** — L'emploi des dérivés azoliques dans la thérapie des mycoses a un rôle de grand'importance, même à l'égard du traitement des infections opportunistes dans les individus immuno-déprimés.

On a synthétisé deux séries de structures analogues: dérivés alcooliques, oxymes, paranitro-phenyl-hydrazones des N-(Benzoyl-Alkyl) imidazoliques et des N-(Benzoyl-alkyl) triazoles.

Les résultats obtenus permettent de mettre en évidence que la présence du nucléus imidazolique est très importante à fin de l'action antimycotique.

Depuis, les composés les plus actifs — comme l'on a démontré — on été ceux dans lesquels il y avait le groupe oxymique même que des atomes de fluor et de chlore in position para sur l'anneau benzolique.

**Summary.** — The use of azolic derivatives in the therapy of mycoses has got a role of remarkable importance, also as regards the treatment of opportunist infections in immuno-depressed subjects.

Two series of analogue structures have been synthesized: alcoholic derivatives, oxymes, para-nitrophenyl-hydrazones of N (benzoyl-alkyl) imidazoles and of N (benzoyl-alkyl) triazoles.

The results allow the Authors to highlight that the

presence of the imidazolic nucleus is very important as for the antimycotic effect.

Furthermore the most effective compounds showed to be those in which there were the oxyme group and atoms of fluorine and chlore in para-position on the benzol ring.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Aoyama Y., Yoshida Y., Sato R.: «Yeast cytochrome P-450 catalysing Lanosterol C-14 demetilation». *J. Biol. Chem.*, 259: 1661-1666, 1984;
- 2) Ogata M., Matsumoto H., Shimitsu S., Kida S., Shiro M., Tawara K., *Eur. J. Med. Chem.*, 24, 137-143, 1989;
- 3) Goodman and Gilman: «The Pharmacological basis of therapeutics». VII Ed., Macmillan N.Y. 1985;
- 4) Kobayashi G.: «Antifungal agents: recent developments». *Ann. Rev. Microbiol.* 1977;
- 5) A.A.V.V. — Annual report in medicinal chemistry — 24, 111-120, Academic Press Inc. 1989;
- 6) Taylor F.: «Relationship between antifungal activity and inhibition of sterol biosynthesis in miconazole and clotrimazole». *Antimicrob. Agents Chemother.*, 23, 515-521, 1983;
- 7) Porretta G.C., Biava M., Cerreto F., Scalzo M., Panico S., Simonetti N., Villa A. — *Eur. J. Med. Chem.*, 23, 311-317, 1988;
- 8) Scalzo M., Biava M., Cerreto F., Porretta G.C., Mercantini R., Fanelli C. — *Eur. J. Med. Chem.*, 24, 537-540, 1989;
- 9) Nardi D., Tajana A., Leonardi A., Pennini R., Portioli R., Magistretti M.J., Subissi A. — *J. Med. Chem.*, 24, 727-731, 1981.



**LE TOSSICODIPENDENZE IN AMBITO MILITARE: VALUTAZIONE DEI TESTS  
DI LABORATORIO ESEGUITI NEL SEMESTRE LUGLIO-DICEMBRE 1993  
PRESSO LA SEZIONE TOSSICOLOGICA**

**CF (MD) G. Montalto\***

**TV (MD) A. Intelisano\*\***

**INTRODUZIONE**

Il problema della tossicomania o tossicodipendenza, di origine antichissima, è attualmente divenuto di straordinaria importanza per le dimensioni che ha assunto. Si calcola che in Italia, dove l'uso di sostanze stupefacenti è senz'altro più ridotto che in altri paesi del mondo occidentale, il 3% dei giovani tra i 14 e i 25 anni abbiano saltuari o continuativi rapporti con la droga (1).

Negli Stati Uniti 12 milioni di persone fumano marijuana almeno una volta al mese; circa 4 milioni consumano regolarmente cocaina ed 1 milione eroina (2).

La prevalenza del fenomeno è detenuta dal sesso maschile: solo il 10% dei consumatori di sostanze stupefacenti appartenerebbe al sesso femminile; l'OMS, in rilevamenti non troppo recenti, valuta ad oltre un miliardo gli individui che ricorrono alla droga: 300 milioni di masticatori di coca e affini, 300 milioni di fumatori di marijuana e 400 milioni di consumatori di oppio e dei suoi derivati (3).

Questi dati, e soprattutto quello che la percentuale più alta di soggetti dediti all'abuso di sostanze stupefacenti si ritrova tra i giovani di 21-25 anni, se uniti alle ampie possibilità di controllo, selezione e prevenzione delle strutture sanitarie militari, fanno della popolazione militare un osservatorio di particolare interesse per lo studio del fenomeno della tossicodipendenza.

Nel 1985 alla Stanford University (California) furono osservati gli effetti dovuti al fumo di una sigaretta contenente marijuana su 10 piloti dell'aviazione americana attraverso l'uso di un simulatore di volo: ogni pilota risultò abile al servizio sotto il profilo medico e psicologico ma nonostante ciò i dati registrati dal simulatore, a distanza anche di varie ore, dimostrarono in tutti i casi una notevole erraticità dei profili di volo (4).

Lo studio fu ripetuto nel 1990 analizzando il comportamento di due gruppi di piloti, ad uno dei quali era stato dato, in cieco, un placebo e furono ottenuti risultati di conferma allo studio precedente.

Da studi condotti dai sanitari della U.S. Navy si evince, tra l'altro, l'azione dissuasiva esercitata attraverso il dosaggio degli stupefacenti nelle urine all'atto dell'arruolamento e, random, su tutto il personale incorporato: dalle statistiche della U.S. Navy risulta, infatti, che la percentuale di militari assuntori di stupefacenti è diminuita dal 33% del 1980 a meno del 2% nel 1990 (5).

**DIAGNOSI**

La tossicodipendenza si caratterizza per la pregressa assuefazione alla droga, la cui privazione è tale da determinare crisi e scompensi emotivi e fisiologici (fenomeno della dipendenza psico-fisica) e nel bisogno di aumentare sempre di più la dose per ottenere le stesse sensazioni (fenomeno della tolleranza) (3); l'abuso abituale è dato dalla assunzione di droghe, continua nel tempo, pur nella consapevolezza da parte del soggetto dell'esistenza di problemi personali, causati o accentuati dall'uso delle sostanze tossiche; tale patologia si presenta

(\*) Direttore del Centro Trasfusionale della Direzione di Sanità Marina Militare Taranto.

(\*\*) Capo Servizio Sanitario Fregata Lanciamissili "Lupo".

*Anno 1993: (Luglio-Dicembre)  
numero totale dei tests effettuati*

	Cannabinoidi	Oppiacei	Cocaina
Positivi	135	41	1
Negativi	4.439	4.533	4.573
Totale	4.574	4.574	4.574

*Anno 1993: (Luglio-Dicembre)  
numero totale dei pazienti esaminati*

	Cannabinoidi	Oppiacei	Cocaina
Positivi	114	33	1
Negativi	4.334	4.415	4.447
Totale	4.448	4.448	4.448

*Positività incrociate riscontrate sui pazienti esaminati*

Solo cannabinoidi	(+ ..)	98
Solo oppiacei	(.+.)	17
Cannab.+oppiac.	(++.)	15
Cann.+opp.+coca.	(+++)	1
Cannab.+cocaina	(+.+)	0
Oppiac.+cocaina	(.++)	0
Solo cocaina	(..+)	0
Negatività	(...)	4.317
Totale		4.448

	Tests	(+..)	(.+.)	(++.)	(+++)
Luglio	464	8	1	1	0
Agosto	722	12	2	2	0
Settembre	1.137	17	6	2	0
Ottobre	967	32	3	2	0
Novembre	604	13	5	4	1
Dicembre	680	16	0	4	0
Totale	4.574	98	17	15	1

pertanto come forma di assuefazione attenuata rispetto alla tossicodipendenza; infine la tossicofilia, pur essendo caratterizzata, a differenza del consumo occasionale, da una assunzione di sostanze psicoattive non "uncinanti", si caratterizza per l'assenza della sintomatologia propria della tossicodipendenza.

Ai fini della diagnosi il medico militare si basa su uno o più dei seguenti elementi valutativi:

a) riscontro documentale di trattamenti socio-sanitari per le tossicodipendenze presso strutture pubbliche e private, di prestazioni ricevute da strutture di pronto soccorso, di ricovero per trattamento di patologie correlate all'abuso di droghe, di precedenti accertamenti medico-legali;

b) segni di assunzione abituale di sostanze stupefacenti;

c) sintomi fisici e psichici di intossicazione in atto;

d) sindrome di astinenza in corso;

e) presenza di sostanze stupefacenti e/o loro metaboliti nei liquidi biologici e/o nei tessuti corporei.

## ELEMENTI MEDICO-LEGALI

L'importanza del fenomeno della tossicomania in ambito militare è stato anche recepito dal legislatore che nella legge 26/06/1990, n. 162, apportatrice di innovazioni, modifiche ed integrazioni alla legge 22/12/1975, n. 685, ha compreso un insieme di disposizioni espressamente riferite alle Forze Armate e solo parzialmente modificate dal T.U. n. 309/90 e dalla consultazione referendaria del 18.04.93 (6).

In occasione delle operazioni di selezione per la leva e per l'arruolamento dei volontari, ove venga individuato un caso di tossicodipendenza o di tossicofilia, l'autorità militare che presiede alla visita medica e alle prove psico-attitudinali dispone l'invio dell'interessato all'ospedale militare, per gli opportuni accertamenti; per inciso, la stessa pratica si attua qualora il medico rilevi lo stato di tossicodipendenza in occasione delle visite mediche periodiche o di idoneità a particolari mansioni o categorie nel personale in servizio permanente effettivo.

Allorché all'esito degli esami compiuti agli iscritti di leva viene riscontrato uno stato di abuso di sostanze stupefacenti, può essere emesso giudizio di rivedibilità per un massimo di tre anni, con una o più determinazioni periodiche.

Fig. 1



È demandato quindi al prudente discernimento e all'esperienza professionale dei sanitari il giudizio prognostico sul possibile tentativo di recupero dei soggetti dediti alla droga, invece di emettere subito un provvedimento di permanente inidoneità (inabilità).

Lo stato di tossicodipendenza non può essere valutato isolatamente bensì nell'ambito di un esame più completo della personalità del soggetto, al fine di individuarne anomalie comportamentali ad implicazione sociopatologica, che richiedono di diagnosticare se l'assunzione di droga sia l'effetto di cause caratteriali preesistenti o se, viceversa, le caratteriopatologie riscontrate costituiscano il risultato dei disturbi dovuti all'uso di droga.

Sul piano formale, dopo gli accertamenti eseguiti negli ospedali militari, i provvedimenti di rivedibilità o di temporanea non idoneità sono adottati dai consigli di leva e dai distretti militari; i soggetti anzidetti devono essere segnalati dalle autorità sanitarie militari all'unità sanitaria locale del comune di residenza e, per conoscenza, alla U.S.L. del comune ove l'interessato eventualmente dichiara di avere stabilito il proprio domicilio, ai fini del trattamento di recupero sociale presso il servizio pubblico delle tossicodipendenze.

Analogamente sussiste, seppure dibattuto, l'obbligo di segnalazione all'autorità giudiziaria o ai prefetti. Tuttavia, a fronte di una affinità formale, dalle segnalazioni scaturiscono differenze sostanziali sul piano dell'intervento del servizio pubblico delle tossicodipendenze. Quest'ultimo, infatti, nei casi di comunicazione dell'autorità giudiziaria o prefettizia, ha l'obbligo di chiamare la persona segnalata per la definizione entro dieci giorni di un programma terapeutico e socio-riabilitativo personalizzato.

L'effettuazione delle terapie di recupero sino alla conclusione si pone come condizione per non incorrere nelle misure sanzionatorie di natura amministrativa e per l'archiviazione degli atti in relazione ai provvedimenti di competenza pretorile (7).

La comunicazione delle autorità sanitarie militari è volta, invece, a facilitare il volontario avviamento del tossicodipendente al trattamento di recupero sociale presso l'apposito servizio pubblico.

Al termine del periodo di rivedibilità, gli iscritti di leva e gli arruolati che vengono riconosciuti idonei possono, a domanda, essere dispensati dal servizio di leva.

I militari in servizio permanente, invece, qualora riconosciuti tossicodipendenti, usufruiscono di una speciale agevolazione solo se dichiarano la propria disponibilità a sottoporsi a trattamenti di recupero socio-sanitario.

In tal caso essi sono posti in licenza di convalescenza straordinaria e successivamente, se necessario, in aspettativa per il periodo massimo previsto.

Al termine dell'esecuzione del programma vengono sottoposti a controlli sanitari intesi ad accertare la loro idoneità al servizio militare (in affinità alle leggi per i lavoratori civili) (6).

## MATERIALI E METODI

Abbiamo esaminato i risultati dei 13.722 tests di ricerca di droghe d'abuso su campioni di urina, effettuati nel semestre luglio-dicembre 1993 presso il Laboratorio dell'Ospedale Principale Marittimo di Taranto.

I pazienti sottoposti allo screening sono stati scelti sia con criteri di casualità (controlli random sul personale in servizio) che di necessità (visite mediche di idoneità a particolari mansioni o controllo di soggetti a rischio) costituendo quindi un campione estremamente eterogeneo.

I campioni di urina, in doppio contenitore e controfirmati dall'interessato, sono stati raccolti in idonei locali, sotto il controllo di personale preposto all'accertamento dell'identità del paziente ed alla vigilanza di eventuali tentativi di adulterazione e di sofisticazione; in caso di positività uno dei due campioni veniva congelato per l'eventuale contenzioso medico-legale.

La ricerca degli stupefacenti è stata indirizzata nei confronti dei cannabinoidi, degli oppiacei e della cocaina.

Abbiamo generalmente distinto due livelli di analisi: quello di screening e quello di conferma; il primo giustificato dal fatto che la stragrande maggioranza della popolazione non assume alcun tipo di droga e quindi mantenendo un cut-off di 100 ng/ml ed usando una metodica EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique); il secondo per i tests di conferma e per i soggetti a rischio, usando una diversa metodica, FPIA (Fluorescence Polarization Immuno-Assay), con livelli di cut-off di 25 ng/ml, al fine di evitare il "falso negativo".



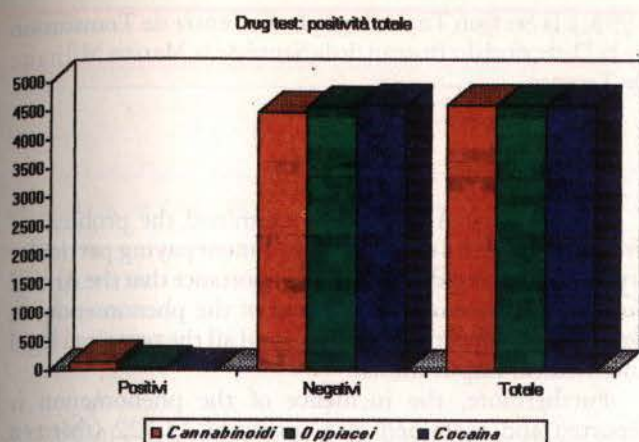


Fig. 2

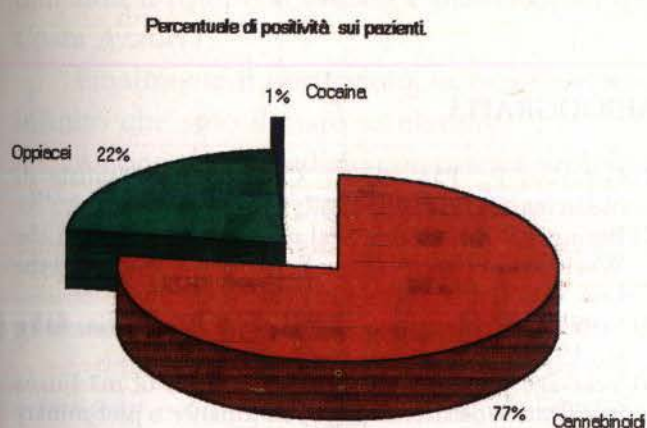


Fig. 3

Tutti i risultati dei tests, con relativi dati anagrafici ed identificativi dei pazienti, sono stati immessi in un calcolatore per la successiva analisi ed elaborazione dei dati. Si è quindi proceduto ad eliminare, per i fini statistici della nostra ricerca, tutti gli esami ripetuti e riferiti allo stesso paziente anche se effettuati in date differenti, sia con esito negativo che positivo in modo da avere una statistica più realistica possibile.

## RISULTATI

Nel semestre luglio-dicembre 1993 sono stati effettuati 13.772 tests per la rilevazione delle droghe d'abuso nelle urine: 4.574 per i cannabinoidi, 4.574

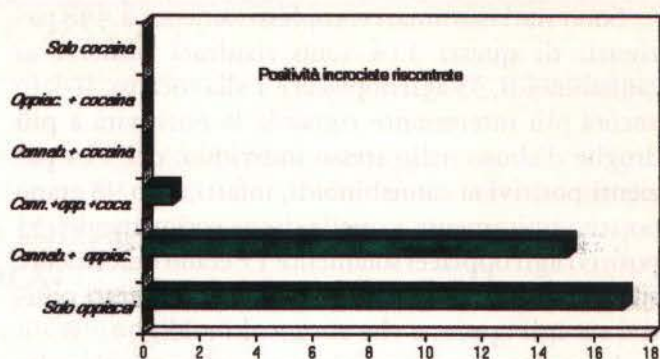


Fig. 4

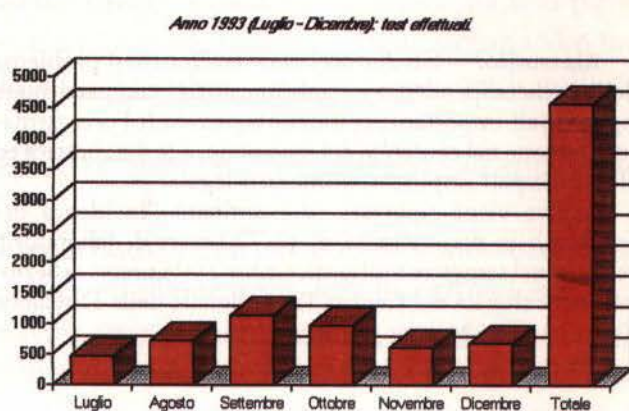


Fig. 5

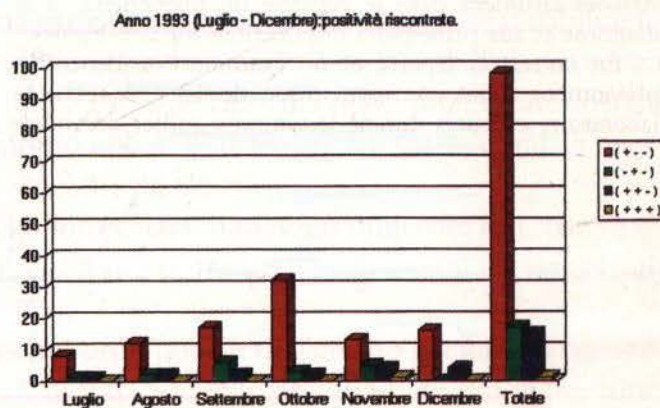


Fig. 6

per gli oppiacei e 4.574 per la cocaina. La positività è stata di 135 tests per i cannabinoidi, 41 per gli oppiacei e 1 test per la cocaina.



Sono stati esaminati complessivamente 4.448 pazienti: di questi 114 sono risultati positivi ai cannabinoidi, 33 agli oppiacei e 1 alla cocaina. Il dato ancora più interessante riguarda la positività a più droghe d'abuso nello stesso individuo: dei 114 pazienti positivi ai cannabinoidi, infatti, solo 98 erano positivi unicamente a quella droga così come dei 33 positivi agli oppiacei solamente 17 erano unicamente eroinomani; 15 individui sono stati riscontrati positivi sia agli oppiacei che ai cannabinoidi.

La cocaina, invece, non è apparsa che una sola volta nelle nostre statistiche e, tra l'altro, in un soggetto dedito all'uso di tutti e tre gli stupefacenti ricercati.

**Riassunto.** — Gli Autori hanno esaminato il problema della tossicodipendenza in ambito militare con particolare riguardo all'importanza epidemiologica che le Forze Armate assumono nel controllo del fenomeno, alla diagnostica ed alle principali implicazioni medico-legali.

Inoltre viene riportata ed esaminata l'incidenza del fenomeno in una casistica di 13.722 tests di laboratorio eseguiti nel semestre luglio-dicembre 1993 presso la Sezione Tossicologica del Centro Trasfusionale della Direzione di Sanità della Marina Militare di Taranto.

**Résumé.** — Les Auteurs ont examiné le problème de la toxicomanie dans le milieu militaire accordant une attention particulière à l'importance épidémiologique que les Forces Armées assument dans le contrôle du phénomène, à la diagnose et aux principales implications médico-légales.

En outre, on reporte et on examine l'incidence du phénomène dans une casuistique de 13.772 tests de laboratoire exécutés durant le semestre juillet-décembre

1993, à la Section Toxicologique du Centre de Transfusion de la Direction du Bureau de la Santé de la Marine Militaire de Tarente.

**Summary.** — Authors have examined the problem of drug addiction in a military environment paying particular attention to the epidemiological importance that the Armed Forces undertake in the checking of the phenomenon, as well as the diagnostic importance and all the principal legal and medical implications.

Furthermore, the incidence of the phenomenon is reported and examined in a survey of 13,722 (thirteen thousand seven hundred and twenty two) laboratory tests carried out in a six month period from July to December 1993 in the Toxicology Section of the Transfusion Centre of the Head Department of the Naval Military Health Office in Taranto.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Gentilini P., Pazzagli A., Cabras P.L., Manuale di Medicina, 2175-2179, 1987;
- 2) Besinger P.B.: «A practical approach to drugs in the Workplace». Excerpts from Behavioral Sciences and the Law, vol. 3, n. 4, 441-453, 1985;
- 3) Sarteschi P., Maggini C., Manuale di Psichiatria, 445 e ss., 1982;
- 4) Yesavage J.A. et al.: «Carry-over effects of marijuana intoxication on aircraft pilot performance: a preliminary report». A.M. J. Psychiatry, 142:11, nov. 1985;
- 5) Blank D., Fenton J.W.: «Early employment testing for Marijuana: demographic and employee retention pattern». US Navy, 1990;
- 6) Intelisano A., Giustizia Militare, 30-35, 6/1990;
- 7) Legge n. 162 del 26/06/1990.

**INTERMEZZO IDILLIACO**

**«L'ISOLA»**

(dai diari di viaggio di Dario Logos)

Sulla spianata azzurra vaporano ombre lontane di terre. Il suolo è verde, sa delle recenti, cospicue piogge. Guardare il cielo è impresa faticosa per l'occhio che viene da una penombra di mesi: è tutta luce senza colore. Si alternano aspetti panoramici diversi e perfino antitetici: da una parte il degradare dolcissimo della terra nel mare attraverso una piacevole miniatura della Laguna Veneta, dall'altra il rompersi brusco e malizioso di rocce vellutate di verde in una successione di golfi da Costa Azzurra.

Finalmente il porticciolo, odoroso di pesca e trepido di quella magica allusione all'appagante infinito che solo il mare sa elargire.

A contatto immediato con questa semplice realtà, vien fatto di pensare con profondo disprezzo all'esagitarsi di tanti piccoli uomini nell'affannosa ricerca di un benessere del tutto artificioso (fondato sul possesso o sull'uso di piccole o grandi schiavitù create da una civiltà malintesa).

Il battello, candido come un sogno di spuma dell'acqua addormentata, scivola verso l'Isola, giocando solo un attimo a dondolarsi sulla scia di un grosso piroscampo di cui incrocia la rotta.

All'Isola l'acqua è di una limpidezza virginale: il fondo è tutto a nudo, con le sue pietre tonde e levigate e qua e là oggetti rifiutati dall'uomo, che stan lì ad accusare chi li ha gettati.

Il mio piccolo barcaiolo (un ragazzone vispo e intelligente, dai grandi occhi neri, capace di muoversi come uno scoiattolo fra le cime ed i cavi da ormeggio) mi confessa che soffre terribilmente il mal di mare: gli basta di interrompere l'azione della voga, lasciandosi cullare dall'acqua senza compier movimenti, per sentire il proprio stomaco immalinconire fino alla ribellione. Ciononostante attende, fra meno di due anni, di ottenere il suo primo imbarco: di vivere sul mare, come la maggioranza degli altri abitanti dell'Isola. Una fede, o soltanto un destino?

Nel silenzio perduto del crepuscolo, comincia ad intrecciarsi il dialogo muto dei fari, che ripetono fino all'alba il monotono ammiccare del verde e del rosso, trasmettendo arcani messaggi agli uomini dell'Orizzonte.

E all'alba, lo scambio di consegne fra i due massimi protagonisti dell'eterno spettacolo celeste: la luna, bianca e corrucciata, che scompare dietro il monte, e il sole appena nato dal mare, tutto rosso e ancora incapace di raggi.

Così, l'addio alla piccola Isola. O l'arrivederci.

Chi sa?

**C. De Santis (1959)**



## NOTIZIARIO DI ARTE E CULTURA

(a cura di D.M. MONACO)

### ROMA – SISTO QUINTO

Roma – Palazzo Venezia: 22 Gennaio – 30 Aprile 1993

Sebbene sia trascorso ormai più di un anno dalla conclusione della grandiosa mostra organizzata in Palazzo Venezia per ricordare il pontificato di Sisto V e la traccia indelebile che certamente fu impressa alla città ed alla cristianità da quei cinque anni di intensa, frenetica attività (1585-1590), ho ritenuto che il nostro notiziario non potesse lasciarsi sfuggire l'occasione di ricordare e fissare in immagini un avvenimento di così preminente interesse.

La mostra è stata preceduta da un lungo periodo di studi e di ricerche organizzati e condotti nell'ambito del Comitato Nazionale per le Celebrazioni di Sisto V, costituito presso il Ministero per i Beni Culturali e Ambientali sin dal 1985.

L'idea della costituzione dei comitati nazionali, destinati allo studio approfondito e pluridisciplinare di specifici argomenti storico-artistico-culturali, trova la sua origine e si collega idealmente ad un'altra mostra: "Roma 1300-1875 – L'Arte e la Città degli Anni Santi". Nel 1985 il Comitato Sistino iniziò la sua attività proprio nell'intento di ricordare, alla scadenza del suo quarto centenario, l'inizio del pontificato di Sisto V. Fra le altre mostre dedicate in questi anni a Papa Peretti vanno ricordate quelle organizzate nella terra natale del Pontefice dalle Soprintendenze Artistiche delle Marche. La mostra attuale è stata organizzata nella stessa sede di Palazzo Venezia che già ospitò quella sugli Anni Santi.

Il pontificato di Sisto V iniziò, come noto, nelle intenzioni dei cardinali elettori, come un breve pontificato di transizione, essendo già il Cardinale Peretti abbastanza avanti negli anni (era nato nel 1520) ed in condizioni di salute non proprio ottimali. Fu invece un pontificato in cui, da sovrano assoluto ed autoritario, il papa attuò un programma interno ed estero che non era affatto "di transizione" e che, senza il febbrile impulso da lui impresso, avrebbe richiesto chissà quali tempi per la

sua attuazione. Prima di tutto, con mezzi che al giorno d'oggi sembrerebbero poco ortodossi, aveva promosso un cospicuo arricchimento delle casse dello Stato mediante la costituzione di "Monti" per 8 milioni di scudi, l'aumento degli introiti della Dataria ed un'accorta politica monetaria.

Di origini francescane, era stato un Inquisitore caratterizzato da durezza di metodi e da grande intransigenza nelle questioni di fede; per tutta la durata del suo pontificato si diede ad una lotta feroce e senza quartiere contro il banditismo, che allora infestava lo Stato della Chiesa, opponendosi a chiunque osasse proteggerlo. Promosse una intensa opera di bonifica delle paludi pontine. In politica estera non ebbe grandi successi, infatti sotto il suo pontificato fu giustiziata Maria Stuarda e fu distrutta la "Invincibile Armada", ciò nonostante seppe mantenere una posizione di attesa, specie nei riguardi della Francia, in modo da non compromettere il delicato equilibrio dello Stato Pontificio in Europa. Protesse i membri della sua famiglia peccando di nepotismo, mal comune ai suoi tempi... La sua ascesa al potere, inoltre, fu preceduta da una tragedia familiare: suo nipote, Francesco Peretti, che aveva sposato una donna bella e affascinante, Vittoria Accoramboni, fu assassinato a colpi di archibugio, sembra su commissione di Paolo Giordano Orsini. Quest'ultimo dopo poco tempo sposò la vedova ma, all'atto dell'elezione del Cardinale Montalto, gli sposi scapparono in alta Italia, terrorizzati, ma non passò molto tempo e l'Orsini morì, sembra di veneficio, e donna Vittoria fu assassinata a Padova. Questa vicenda rese il carattere del papa ancora più irascibile ed intrattabile di quanto non fosse.

Comunque ciò che contrassegnò in modo preminente il governo di Sisto V fu l'imponente mole di lavori e di trasformazioni della città tanto da poter



affermare che la "Roma Felice" costituisca la prima città moderna d'Europa. La Roma di Sisto V, con i suoi 100.000 abitanti (su 1.500.000 di abitanti di tutto lo Stato della Chiesa) può dirsi che segnò il coronamento dell'urbanistica rinascimentale e la nascita della città barocca. Ma l'opera di Sisto non si limitò soltanto all'urbanistica. Filo conduttore di tutta la sua opera io credo che sia la creazione del "mito" di Sisto V che è destinato a sopravvivergli ed a durare per molti anni dopo la sua scomparsa.

Le sue origini francescane, simboleggiate dalla affettata umiltà del galero usato come copricapo, e nello stesso tempo la grande maestà e fierezza del difensore della Fede e della santità del cattolicesimo, sono ben rappresentate nel ritratto attribuito a F. Bellini ed attualmente in una collezione privata a

Parigi (fig. 1). E che il "mito" della sua predestinazione sopravvivesse ancora in pieno secolo XIX è dimostrato dal quadro di Tommaso De Vivo in cui una zingara predice al pastorello fanciullo Felice Peretti la sua ascesa al pontificato (Fig. 2).

Un'idea, sia pure approssimativa, degli interventi architettonici, urbanistici e decorativi realizzati durante il pontificato sistino ci vengono forniti dalla pianta della Fig. 3.

Importante baricentro della concezione urbanistica sistina era costituito dalla enorme Villa Montalto, che si estendeva in tutta la zona tra S. Maria Maggiore e l'attuale piazza dei Cinquecento antistante la Stazione Termini, fino alla basilica di S. Maria degli Angeli. Un bel modello della villa era presente in mostra. In tutto il disegno dei grandi assi viari,



Fig. 1 – F. Bellini (attr.). Ritratto di Sisto V. Parigi, collezione privata





Fig. 2 – Tommaso De Vivo. *La zingara predice a Felice Peretti l'ascesa al pontificato* (1845). Caserta, Palazzo Reale.

come pure nel loro rapporto con la Villa Montalto, è sempre seguito un costante simbolismo che esalta soprattutto il segno della croce. Ben rappresentate nella mostra le monete e le medaglie commemorative. Tra le monete emesse durante il periodo sistino va fatto un discorso diverso per quelle di valore minore, il baiocco e il quattrino che andarono man mano degradando di valore e di peso tanto che Clemente VIII, nel 1592, sarà costretto a ritirare dalla circolazione le vecchie "baiocchelle" ed a sostituire nel 1599 i vecchi quattrini con altre monete più pesanti, in rame puro. Per le monete di maggior valore, invece, e cioè per lo Scudo d'oro, la Piastra d'argento introdotta nel 4° anno di pontificato, il Giulio e il Testone, si verificò un fenomeno opposto e cioè l'acquisizione di un grande valore artistico poiché in essi ebbe la possibilità di esprimersi, data la varietà dei temi commemorativi, tutto il tradizionale pre-

stigio della monetazione pontificia. Nelle monete e nelle medaglie commemorative, dalle quali dapprima Sisto V rifuggiva come espressione di lussuosa vanità, sono quindi ricordate le sue principali imprese, l'erezione degli obelischi, le fontane, la chiusura della cupola di S. Pietro ecc. Il carattere eminentemente commemorativo risulta ben evidente nelle caratteristiche dell'architettura di Domenico Fontana, dove i canoni tradizionali dell'architettura classica sono completamente sovvertiti a favore della funzione didascalico-celebrativa delle enormi scritte su marmo bianco che sovrastano e schiacciano le strutture e le sculture sottostanti. Ciò è particolarmente evidente nella Fontana del Mosè, mostra dell'Acquedotto Felice (Fig. 4), ove la costruzione allegorica in tre nicchie, raffigurante il Mosè-Sisto che fa sgorgare l'acqua in luoghi aridi e assetati, è letteralmente schiacciata dalla grande targa che ricorda l'impresa del pontefice piceno. Del resto anche gli obelischi eretti poggiano su enormi basamenti in marmo bianco su cui campeggiano grandi scritte commemorative sui quattro lati.

Delle grandi opere sistine illustrate nella mostra ricorderemo la chiusura della cupola di S. Pietro, portata pressoché a termine dal gennaio 1587 a pochi giorni dalla morte del pontefice nell'agosto del 1590 (Fig. 5)

Si è a lungo parlato del rapporto tra Sisto V e le antichità: in realtà egli vedeva in molti monumenti antichi il trionfo del paganesimo e sentiva il bisogno di "santificarli" imponendovi i segni del Cristianesimo: così la Colonna Ulpia e la Colonna Antonina, che alla loro origine erano sormontate, rispettivamente, dalle statue degli imperatori Traiano e Marco Aurelio, verranno accuratamente restaurate, livellate con nuovi capitelli ed adornate, rispettivamente, con le statue in bronzo degli apostoli Pietro e Paolo (Fig. 6).

Analogamente gli obelischi orientali, trasportati a Roma in gran copia in epoca imperiale e poi tutti crollati al suolo e rotti in più punti in epoca medioevale (tranne quello di piazza S. Pietro), saranno restaurati, ricomposti ed eretti come punti di riferimento degli assi viarii della Città Sistina. Anch'essi, però, verranno consacrati con l'imposizione sulla loro sommità dei segni del Cristianesimo, il trimonzio, la stella a più punte e la croce e la loro base verrà fasciata da imponenti basamenti di travertino con le loro monumentali didascalie. Non fu, quindi, l'atteggiamento del papa verso i monumenti antichi una



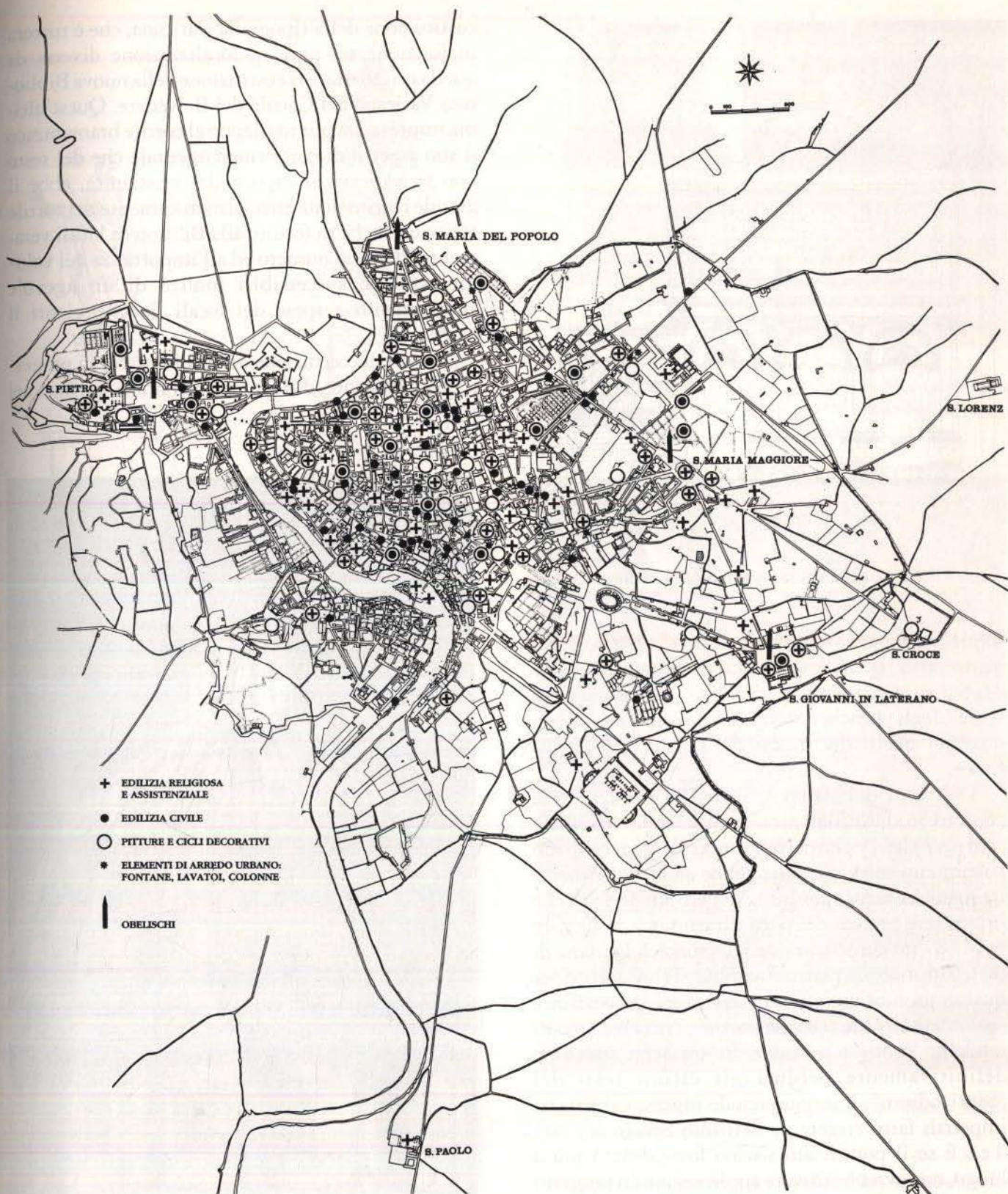


Fig. 3 – Pianta di Roma con individuazione degli interventi architettonici, delle pitture e degli elementi di arredo urbano realizzati al tempo di Sisto V (1585-1590). Elaborazione di M.L. Madonna; disegno di C. Capitani e S. Roberto sulla base della pianta del Nolli.



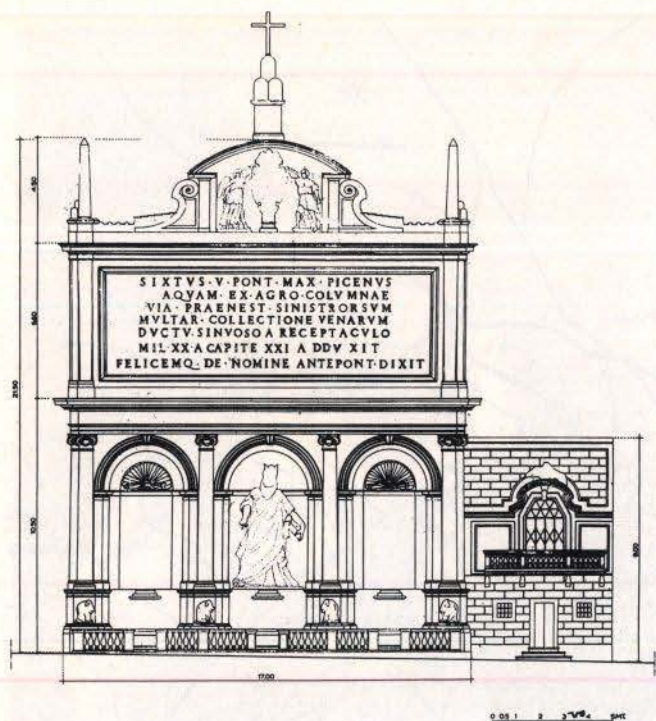


Fig. 4—Fontana del Mosé, mostra dell'Acqua Felice. Rilievo.

totale indifferenza che sfociò in una indiscriminata iconoclastia, bensì l'espressione di un carattere eminentemente pratico e il desiderio di sostituire ai segni degli antichi trionfi dei pagani e di idoli orientali quelli dei trionfi del Cristo e della Sua Croce.

Del resto dobbiamo a Sisto V l'esecuzione di accurati studi di filologica classica, architettonica e cristiana che ci permettono oggi di godere di un patrimonio culturale che sarebbe andato altrimenti irrimediabilmente perduto. Va però anche detto che il carattere pratico del papa gli consentì di firmare nel 1587 un'autorizzazione a Domenico Fontana di prelevare marmi e pietre dovunque si trovassero e per qualunque motivo vi fossero stati posti, per costruire e adornare le varie "fatiche nostre", senza bisogno di renderne conto a nessuno: fu così che andarono definitivamente perduti gli ultimi resti del "Septizodium", il monumentale ingresso ai palazzi imperiali fatto erigere da Settimio Severo nel 203 d.c.! E se il pontificato sistino fosse durato più a lungo, non avrebbe trovato applicazione un progetto dettagliato che prevedeva la trasformazione del Colosseo in una grande filanda? Luci ed ombre, quindi: tra le luci va indubbiamente annoverata la

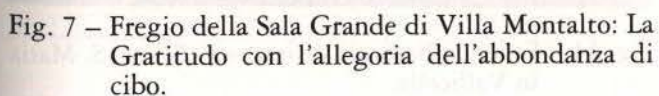
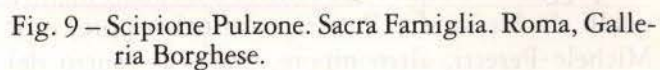
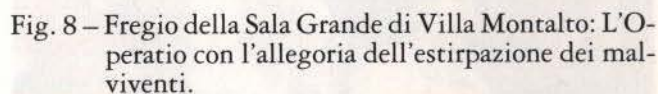
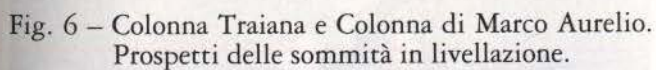
costituzione della tipografia Vaticana, che è tuttora in funzione sia pure in localizzazione diversa da quella originaria, e la costruzione della nuova Biblioteca Vaticana nel Cortile del Belvedere. Quest'ultima impresa, sia pur togliendo al cortile bramantesco il suo aspetto di corte rinascimentale che del resto non si addiceva al capo della cristianità, ebbe il grande merito di inserirsi armonicamente nel cortile stesso ed anche di fornire alla Biblioteca locali veramente idonei al numero ed all'importanza dei volumi ospitati, suscettibili inoltre di un agevole ampliamento a spese dei locali fiancheggianti il cortile.

I lavori di costruzione della Biblioteca, su progetto, naturalmente, di Domenico Fontana, iniziati nel



Fig. 5—S. Pietro in Vaticano, cupola.





maggio 1587, erano già terminati nel settembre del 1588! Con altrettanta rapidità furono eseguiti i lavori di decorazione degli interni che, oltre alla immancabile commemorazione delle imprese sistine ed alla





Fig. 10 – Cesare Nebbia. Martirio di Santo Stefano. Roma, S. Stefano del Cacco.

sua araldica, riproducono scene che ricordano le grandi biblioteche dell'antichità. Ma il vero trionfo della decorazione araldica e commemorativa trovò certamente posto a Villa Montalto, che durante il pontificato sistino divenne la residenza ufficiale della famiglia Peretti.

Nella Sala Grande di Villa Montalto la componente araldica è posta in primo piano: lo stemma papale campeggiava al centro del soffitto a lacunari mentre quelli di Alessandro Peretti, cardinal nepote, e di Michele Peretti, altro nipote, erano al centro del fregio sulle 2 pareti lunghe. La decorazione tutta testimoniava la nobiltà dei popolani Peretti, acquisita non grazie alla discendenza di sangue da antichi e nobili antenati, bensì attraverso le opere dei suoi componenti, il papa ed i suoi due nipoti. Per inciso

diremo che il fatto diede origine alla costituzione di una nuova famiglia nobile di cui vi è traccia ancora nei principi Peretti di diverse successive generazioni. La decorazione pittorica di Villa Montalto eseguita tra il 1586 e il 1589 è andata purtroppo distrutta alla fine del secolo scorso. È giunto a noi soltanto il fregio della Sala Grande, in 15 pannelli di affreschi staccati, raffiguranti le Opere Buone di Sisto V cui vanno aggiunti 15 frammenti con figure di Virtù e uno stemma di Michele Peretti. Riportiamo, alle figg. 7 e 8, soltanto due pannelli, l'Operatio con l'allegoria dell'estirpazione dei malviventi (vi è raffigurato infatti un leone che sorveglia dall'alto di un trionzio le pecore ammassate in basso che pascolano sicure dai "grassantes lupos") e la Gratitude con l'allegoria dell'abbondanza di cibo (un leone che scuote un pero

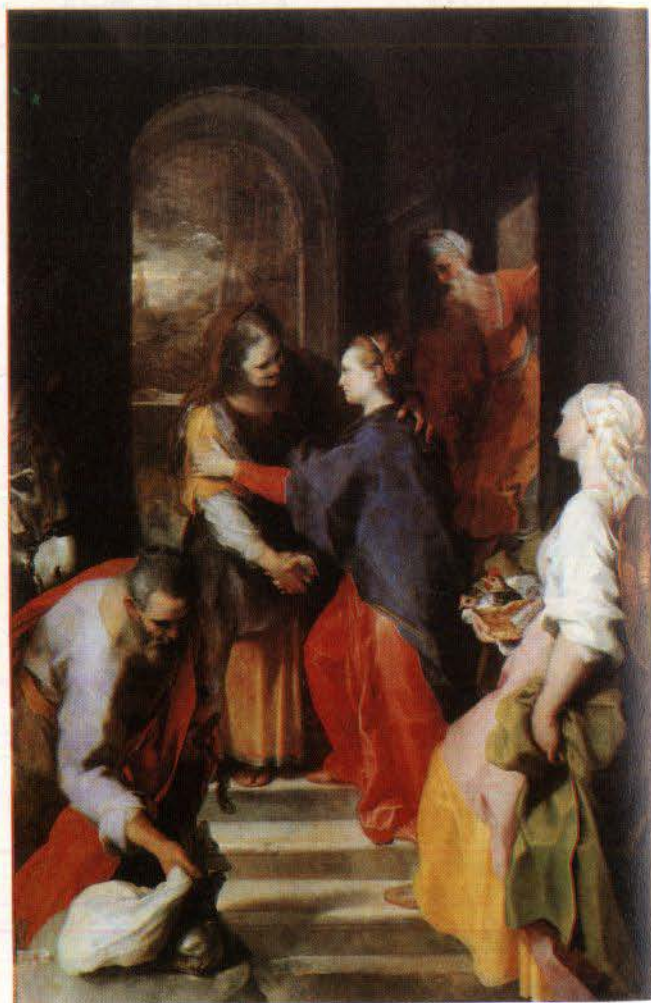


Fig. 11 – Federico Barocci. Visitazione. Roma, S. Maria in Vallicella.



da cui cadono in abbondanza frutti per le pecorelle sottostanti).

Nella mostra romana erano riportate alcune opere di pittura del periodo sistino che, a differenza dei grandi cicli di affreschi, denotano un'arte libera dalla dipendenza specifica dalla Curia e dalle dottrine papali.

Riportiamo alla Fig. 9 una deliziosa Sacra Famiglia di Andrea Pulzone, raffinato pittore di cultura meridionale che sembra non abbia mai lavorato a dipinti murali; alla Fig. 10 un Martirio di Santo Stefano dovuto a Cesare Nebbia, uno dei grandi organizzatori delle botteghe sistine e prolifico disegnatore di molte figure che figurano nei cicli di affreschi ed infine, alla Fig. 11 una visitazione di Federico Barocci, commissionata nel 1584 e consegnata nel 1586. L'opera è considerata il capolavoro della cultura oratoriana e fu prediletta dallo stesso S. Filippo Neri.

Credo che la migliore conclusione sulla illustrazione della mostra dedicata a questo discutibile, criticato ma indubbiamente grande pontefice sia quella di riportare il sonetto in cui il nostro Gioacchino Belli ci spiega perché non si è avuto un altro papa che si sia fatto chiamare Sisto:

### *Papa Sisto*

Fra tutti quelli ch'hanno avuto er posto  
de vicarj de Dio, nun z'è mai visto  
un papa rugantino, un papa tosto,  
un papa matto, uguale a Papa Sisto.

E nun zolo è da dí che dassi er pisto  
a chiunqu'omo che j'annava accosto,  
ma nu la perdonò neppur'a Cristo,  
e nemmanco lo roppe d'anniscosto.\*

Aringrazziam'Iddio ch'adesso er guasto  
nun pò succede piú che vienghi un fusto  
d'arimette la Chiesa in quel'incrasto.

Perché nun ce pò èsse tanto presto  
un altro papa che je piji er gusto  
de mèttese pe nome *Sisto Sesto*.

9 aprile 1834

(\*) Di nascosto. [Allude all'episodio del crocifisso che trasudava sangue che Papa Sisto spaccò in due con una scure, rivelando l'impostura delle spugne intrise di sangue che vi erano racchiuse].

**Domenico Mario Monaco**



**MODA ALLA CORTE DEI MEDICI**  
**Gli Abiti restaurati di Cosimo, Eleonora e don Garzia**  
**Firenze, 25 Giugno – 31 Dicembre 1993**

Questa mostra fiorentina vuole raccontare come si è svolto il recupero e il restauro dei vestiti con cui Cosimo I de' Medici, sua moglie Eleonora di Toledo e il loro figlio Garzia furono sepolti. Questi indumenti, gli unici abiti cinquecenteschi italiani pervenuti fino a noi, costituiscono una testimonianza preziosa per la conoscenza del costume dell'epoca.

Il restauro, iniziato nel 1983, si è concluso soltanto dopo 10 anni di minuzioso ed accurato lavoro a causa dell'aspetto pietoso dei tessuti, spostati varie volte mischiando i pezzi fra loro e facendo perdere la cognizione delle posizioni originali col risultato di ridurli ad un ammasso informe. La complessità dell'opera, dovuta anche alla mancanza di modelli di riferimento, ha richiesto la collaborazione di studiosi di diverse discipline: restauratori, chimici, biologi, storici dell'arte e del tessuto e ricercatori d'archivio. Appena giunti al Laboratorio di restauro tessile della Galleria del Costume di Firenze, gli abiti, con la collaborazione di Janet Arnold, storica del costume, e della restauratrice Thessy Schoenhalzen, furono subito catalogati. In seguito, dopo un'attenta analisi ed un meticoloso lavoro di disegno, di misurazione e documentazione fotografica, si è passati a districare l'ammasso di tessuto, individuando elementi importanti per l'identificazione del taglio e della forma dei singoli indumenti come le cimose e gli orli. I capi facilmente individuabili sono stati le calze e le giarrettiere di Eleonora, due nappe attaccate ai cordoni che appartenevano alla Cappa Magna di Cosimo I, due cappelli neri ed un cuscino.

Il primo abito restaurato è stato quello di Eleonora. Il secondo quello di don Garzia, l'unico quasi intatto. Difficilissimo ricomporre i resti degli indumenti di Cosimo I: l'unico facilmente riconoscibile, anche se molto consumato, era il giubbone.

Con il restauro si sono potute ricostruire anche le caratteristiche fisiche e la personalità della famiglia medicea: don Garzia era un ragazzo esile alto circa un



Fig. 1a – L'abito di Eleonora dopo il restauro.



Fig. 1b – Particolare del davanti del busto in raso di Eleonora che mostra la probabile posizione della tasca che scende dal punto vita.





Fig. 2a – L'abito di don Garzia durante le prime fasi di recupero.



Fig. 2b – L'abito di don Garzia (giubbone e braconi con brachetta) dopo il restauro.



Fig. 2c – Il cappello di don Garzia dopo il restauro.

metro e sessanta centimetri; mentre dal giubbone possiamo immaginare Cosimo I alto e robusto. Sull'altezza di Eleonora invece sussistono molti dubbi: la sovrapposizione di cinque centimetri del busto di velluto fanno dedurre la diminuzione di peso al momento della morte, dovuta ad una grave malattia come si deduce dagli ultimi ritratti che la mostrano sofferente.

Questa mostra contribuisce a rendere giustizia alla famiglia dei Medici che non si può dire abbiano avuto da Firenze la giusta riconoscenza. Per ben tre volte le tombe dell'illustre famiglia furono profanate ufficialmente e persino le loro residenze non portano il loro nome, come ad esempio Palazzo Pitti o lo portano immediatamente seguito dal nome di un successivo proprietario, come Palazzo Medici Riccardi. Eppure con Cosimo I che sposa Eleonora di Toledo, figlia del Viceré di Napoli, la Toscana ritorna a far parte di un contesto internazionale: incrementa l'industria e l'agricoltura, protegge le arti e le scienze, costruisce fortificazioni e monumenti.





Fig. 3 – Il giubbone di Cosimo I dopo il restauro.

Con il consolidamento del potere anche la moda diventa un elemento importante che stabilisce la diversità di classe e di rango. Eleonora introdusse il lusso sontuoso e un po' ostentato della moda spagnola. Ella amava valorizzare la sua bellezza con abiti splendidi come mostrano i ritratti del Bronzino, pittore di corte. Anche nell'ultima fase della sua vita, sebbene consunta dalla malattia, amava vestirsi di eleganti sottane, zimarre e completi ricamati d'oro e di perle. La vasta gamma di decorazioni servivano spesso a creare diverse fogge dai capi base di abbigliamento che, in realtà, non erano moltissimi.

La politica economica ducale cercava di unire il lusso e l'ostentazione della corte con le abitudini private di attenzione agli sprechi e alle spese mediante un continuo riutilizzo dei materiali come recita il Catalogo della Mostra: ....*Così se un abito veniva portato fino ad essere consunto poi si adattava magari al figlio più piccolo eliminando le parti sciupate, oppure si cercava di rimodernarlo con una decorazione più nuova o più alla moda. Non deve quindi meravigliare se la manica del giubbone di Garzia presenta un vistoso rammendo o se le spalline della veste di Eleonora sono palesemente riadattate...* Così persino nell'abito dell'incoronazione di Cosimo del 1569, veste di circostanza e d'occasione quant'altre mai, ...*nelle parti del dietro, "quelle che non si vedono", furono impiegate pelli già usate tratte da altre vesti.*

Le decorazioni venivano utilizzate anche nella confezione di abiti maschili che, utilizzando sovrapposizioni di stoffe, creavano piacevoli giochi cromatici. Il giubbone veniva imbottito evidenziando il torace e la pancetta in segno di virile prestanza e di opulenza. La moda maschile inoltre mostrava un influsso militaresco nei tagli delle vesti, soprattutto

del saio e del colletto, quest'ultimo erede della corazza di cuoio che ora veniva confezionato con tessuti pregiati. A corte, infatti, la potenza militare era indice di prestigio come si può dedurre dal seppellimento di Cosimo con le armi.

La moda dunque procede insieme al potere esaltandolo ed evidenziandone il carattere di potenza, di rango e di ricchezza. Gli abiti nascono spesso in occasione di particolari avvenimenti sottolineando momenti salienti della vita dei nobili (l'abito che viene creato in occasione dell'incoronazione di Cosimo I rimarrà invariato durante tutta la durata del casato).

Gli abiti esposti, oltre che per l'interesse storico e documentario, si rivelano utili per le informazioni sulle tecniche sartoriali della Firenze cinquecentesca,



Fig. 4 – Il "cappotto" di Don Garzia dopo il restauro. Le maniche guarnite con alette sono esposte separatamente.





Fig. 5 – Manifattura francese (?) 1760-65. Gros de Tours liseré broccato; merletti e passamaneria in seta. Lunghezza totale anteriore cm. 143; lunghezza totale posteriore cm. 172. Provenienza: signora Maria Della Bella, villa Capotondo – San Menaio garganico (FG). Dono dell'Associazione Antiquari, Firenze.

centro manifatturiero e di approvvigionamento tra i più importanti d'Europa.

Il restauro di questi pregiati indumenti si è svolto nel Laboratorio di restauro della Galleria del Costume di Palazzo Pitti in Firenze.

La Galleria, nata con 8 abiti settecenteschi donati alla fine dell'Ottocento al Museo della Crocetta, oggi cura migliaia di pezzi: maschili, femminili, da bam-



Fig. 6 – Manifattura italiana (?) 1848-50 ca. Tela di lino stampata. Fodera in mussola di cotone. Lunghezza totale anteriore cm. 155; lunghezza totale posteriore cm. 164. Provenienza: mercato antiquario. Dono di Roberto Gucci, Firenze.

bino, sottovesti ed accessori vari. L'8 ottobre 1993 la Galleria ha celebrato il suo primo decennale ed il completamento di questo complesso restauro corona degnamente questi suoi primi dieci anni di vita. In questo tempo diverse mostre e selezioni sono state allestite nel suo interno e per l'occasione viene presentata la quinta selezione di abiti storici della collezione (Fig. 5, 6, 7, 8).

Insieme alla Galleria è nato l'indispensabile Labo-





Fig. 7 – Manifattura inglese, 1860-69. Panno di lana, gros, ricamo in filo di seta, tulle di cotone con merletto ad ago, marcassiti. Fodera in diagonale di seta, taffetas e tela di cotone cerata. Marsina: lunghezza anteriore cm. 86; lunghezza totale posteriore cm. 95. Calzoni: lunghezza anteriore com. 84; lunghezza posteriore cm. 75.

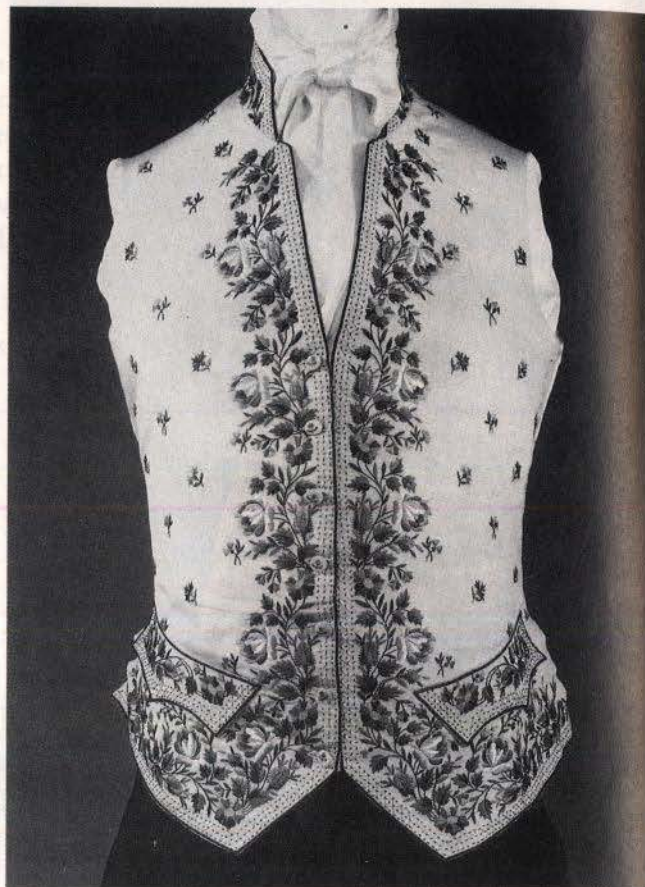


Fig. 8 – Gilet in gros di seta avorio con ricamo in seta policroma a motivi floreali; chiusura con sette bottoni fasciati in gros e con piccolo ricamo; tasche con patte sagomate. Fodera in taffetas e tela di cotone cerata. Lunghezza anteriore cm. 62; lunghezza posteriore cm. 54.

ratorio di restauro dove sono stati restaurati tutti i costumi andati in mostra, i mobili imbottiti degli appartamenti monumentali del palazzo e dove sono nate tutte le piccole invenzioni indispensabili per la riuscita delle presentazioni. Nel Laboratorio opera un piccolo gruppo di valenti studiosi collegati con i maggiori musei del costume del mondo e si è formata una biblioteca specializzata. La sede del primo museo

statale del costume non poteva che essere Firenze, dato il suo tradizionale legame con il mondo tessile al quale è dovuta la sua antica prosperità. Non a caso, in questa città nell'attuale dopoguerra nacque il "Made in Italy".

**Maria Chiara Rocchi**



## IMMUNOLOGIA

LEONI O., COSENTINO M., (Dipartimento di Medicina Interna, II Facoltà di Medicina, Università Pavia): *L'immunofarmaco contro flogosi e neoplasie*. Il Giornale del Medico, 54/1993.

Gli Aa. riassumono i risultati del IX Congresso dell'Associazione Ricercatori e Clinici tenutosi recentemente a Varese. Si parla di immunofarmaci a tutto campo. La lipocortina 1 umana ricombinante antagonizza gli effetti pro-infiammatori di alcune citochine come le interleukine 1 e 8 e forse induce effetti analoghi a quelli classici antiflogistici degli steroidi.

Nell'ambito dei rapporti fra sistema nervoso e immunitario, ecco scoprire che i mastociti possiedono recettori di membrana specifici per i neurotrasmettitori endogeni, capaci di modulare l'attività delle cellule stesse.

Si è quindi prospettato il ruolo di alcune molecole sperimentando l'antagonista recettoriale dell'interleukina 1; gli anticorpi monoclonali anti TNF-alfa ("Tumor-Necrosis-Factor"); gli antagonisti funzionali del TNF-alfa, cosiddetti IFN-gamma.

Gli Aa. citano l'intervento di G. Maestroni dell'Istituto Cantonale di Patologia di Locarno, secondo cui esiste un controllo nervoso diretto dell'emopoiesi. Questa ipotesi incoraggerebbe strategie originali per il controllo del fenomeno infiammatorio.

A proposito dell'immuno-soppressione, ecco apparire l'FK 506 e la deossisporigialina che si affiancano alla nota ciclosporina come immunosoppressori selettivi nel campo della lotta al rigetto.

G. Kingsley, del Guy's Hospital di Londra, ha riferito su nuovi approcci alle patologie immuno-infiammatorie come l'artrite reumatoide: la "T-cell vaccination", l'interferenza con i processi di presentazione dell'antigene, l'induzione della tolleranza immunologica.

Per quanto attiene all'immunodeficienza si affermano le citochine come fattori di protezione per l'organismo. In certi casi, però, di iperattività di fattori come il TNF o l'interleukina 1 (quello che l'autore inglese chiama "sickness behaviour"), è pro-

posto un trattamento a base di anticorpi anticitochine, antirecettori per le stesse, antagonisti delle stesse.

Gli Aa. concludono ricordando il contributo dell'italiano G. Forni, dell'Università di Torino, che centra il suo intervento sull'efficacia del trattamento con interleukina 2 locoregionale in alcune neoplasie nonché sulla possibilità di indurre nelle cellule neoplastiche la capacità di produrre interleukine 2 e 4, IFN-gamma, ed altri fattori capaci di provocare una valida risposta immunitaria contro le cellule tumorali, tanto da intravedere favorevoli prospettive a nuovi "vaccini" antineoplastici.

C. DE SANTIS

## MALATTIE INFETTIVE

CAPRIOLI A., Istituto Superiore di Sanità, Roma. — GOGGIO A., Ospedali Riuniti, Bergamo —: *La "hamburger disease"*. La Rivista del Medico, 71/1993.

Nel campo delle tossinfezioni alimentari fa la sua comparsa un quadro in certo senso nuovo, la cosiddetta "hamburger disease", cioè malattia provocata dalla ingestione di "hamburger".

Gli Aa., rammentando che l'argomento è stato oggetto del XXII Congresso Nazionale dell'Associazione Microbiologi Clinici italiani, tenutosi recentemente a Cagliari, ci illuminano sul tema. Le prime descrizioni di casi pervengono dal Nord-America, noto forte consumatore di certi tipi di cibi. Sono in causa ceppi enterotossici di *Escherichia Coli*, capaci di produrre una potente tossina, nominata "verotossina".

Particolarmente colpita è l'età pediatrica: i bambini possono sviluppare una grave colite emorragica. Possono seguire complicazioni sistemiche, come la sindrome emolitico-uremica con piastrinopenia ed anemia emolitica microangiopatica, che può anche esitare in una insufficienza renale mortale.

Negli Stati Uniti e in Canada il problema è cospicuo (prima descrizione nel 1982). Il serbatoio



naturale delle E. Coli "verotossinogene" è l'intestino dei bovini d'allevamento. La carne può venir contaminata dalle feci durante la macellazione.

Il processo di macinazione della carne può complicare le cose, potendo il bacillo facilmente moltiplicarsi all'interno della massa macinata, ove la catena frigorifera presenti qualche possibile lacuna.

Al momento del consumo, se l'"hamburger" non viene cotto sufficientemente (e può accadere nella cottura su griglia o barbecue), i germi dilagano nell'intestino del consumatore.

La terapia purtroppo non si giova molto degli antibiotici: più importante risulta il trattamento sintomatico con reidratazione e risalificazione per via orale o parenterale (per fleboclisi nei casi più gravi).

La diagnosi precoce è affidata agli accertamenti di laboratorio, per escludere tossinfezioni aspecifiche.

Gli AA. ci informano che il più recente focolaio epidemico si ebbe in California nel gennaio del corrente anno, quando una grande partita di carne macinata, contaminata da E. Coli del sierotipo 0157 – il più pericoloso – fu distribuita in una catena di "fast food". Quella carne causò 500 casi di colite con quattro bambini morti e circa quaranta dializzati per insufficienza renale. Ad Atlanta furono sequestrati 300.000 "hamburger" della stessa partita e così si poté interrompere la diffusione dell'epidemia.

C. DE SANTIS

## MALATTIE INFETTIVE

DONNETTA A.M., SPECIALE F. (Istituto di Tisiologia, Università di Pavia): *Un nuovo micobatterio d'interesse umano: il MAC (Mycobacterium Avium intracellulare Complex)*. La Rivista del Medico, 460 – Pneumologia 71 – 1993.

Negli anni '80, parallelamente al rapido diffondersi della sindrome da immunodeficienza acquisita, si è aggiunto ai due micobatteri già da lungo tempo noti nella patologia umana (*Mycobacterium Tuberculosis* e *M. Lepae*), il *Mycobacterium Avium intracellulare Complex*, abbreviato MAC.

Un tempo noto come causa di zoonosi aviaria, oggi il MAC tende a comportarsi come patogeno opportunisto nell'uomo, causando negli immunodepressi

linfadeniti, quadri polmonari simili a quelli tubercolari, infezioni diffuse.

Gli Aa. ci informano che non esiste il contagio interumano diretto, ma che responsabili sarebbero piuttosto le acque, sia salmastre che dolci, anche nell'insidiosa forma di aerosol prodotto dagli impianti idrici domestici e ospedalieri.

Sono stati già evidenziati numerosissimi sierotipi del MAC: i sierotipi 1-3 rimarrebbero responsabili di una patologia aviaria, quelli dal 4 al 21 invece sarebbero intracellulari e, in particolare, il 4 e l'8 sono risultati negli USA i più frequentemente associati, nell'uomo, ai casi di AIDS. Di non facile interpretazione è il dato che in altri paesi, tra cui l'Italia, l'associazione AIDS – micobatteri più frequenti interessa sierotipi diversi, come 3, 6, 21, 28.

Sono stati iniziati studi sulle componenti strutturali di parete del MAC per individuare la presenza di fattori di virulenza. Promettenti risultati sembrano venire dal lipoarabino-mannano, un glico-lipide di parete complesso, che consta di arabinosio e mannosio legati a fosfatidil-inositolo con componenti acetilate. Questa sostanza è stata di recente identificata quale inibitore delle fondamentali funzioni dei macrofagi. Si è anche studiata la correlazione micobatterio-plasmidi. Già nel 1979 Crawford ha potuto identificare la presenza di plasmidi in ceppi di MAC, comunque è tuttora difficile poter attribuire ad essi virulenza e resistenza ai farmaci.

Gli Aa. auspicano che ulteriori approfondimenti consentano di chiarire meglio la patologia umana da MAC, sperando fundamentalmente negli studi di genetica.

C. DE SANTIS

## NEUROLOGIA

ROSSI B. (Clinica Neurologica, Università di Pisa): *Con l'attenzione ridotta a metà*. Il Giornale del Medico 11, 1994.

Il più noto disturbo dell'attenzione legato a noxae encefaliche è la sindrome di negligenza unilaterale o emiattenzione o "neglect" con termine anglosassone.

Cardine della sindrome è l'incapacità di prestare attenzione a ciò che accade nello spazio controlaterale rispetto all'emisfero cerebrale leso. Il paziente non riesce a voltare il capo e gli occhi dal lato opposto, a

muovere gli arti in quella direzione (anche in assenza di qualsiasi lesione neurologica a carico degli arti stessi) e riconosce gli stimoli che riceve bilateralmente come raddoppiati dallo stesso lato, quello integro.

Tipici e apparentemente bizzarri sono i comportamenti che fan seguito a questi fatti: lasciare metà cibo nel piatto, radersi o truccarsi solo in una metà del viso (beninteso, indipendentemente da riduzioni del campo visivo).

L'incidenza della sindrome è notevole (45% dei casi) fra i pazienti con lesioni cerebrali, in genere vascolari, che interessano l'emisfero cerebrale destro.

L'A. giudica la sindrome molto invalidante, anche se afferma che nella metà dei casi si ha una risoluzione spontanea.

Secondo le teorie etiopatogenetiche più accreditate, è in gioco un'alterazione del comportamento automatico dell'attenzione o della rappresentazione mentale dello spazio.

Alla diagnosi si perviene attraverso una batteria di test neuropsicologici (tra l'altro, cancellazione di simboli, segmentazione di linee, lettura, ecc.).

L'A. ricorda che anche i traumi cranici e il deterioramento mentale senile possono dare quadri di emiattenzione, quindi raccomanda al medico di base di non sottovalutare segni rivelatori, come ad esempio la difficoltà a seguire la conversazione o uno spettacolo o a leggere. Sarà poi lo specialista ad approfondire coi suoi mezzi il sospetto diagnostico.

L'A. accenna anche a quanto si può fare in ambito terapeutico e cita diversi programmi di riabilitazione che si avvalgono di nuove tecniche computerizzate; detti programmi promettono un rilevante recupero funzionale sia nell'emiattenzione sia negli altri più generici disturbi attentivi del cranioleso.

C. DE SANTIS

## ODONTOIATRIA

BERGLUNDH T., LINDHE J., JONSSON K. and ERICSSON I.: *The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog*. J. Clin. Periodontol., 21: 189-193, 1994.

L'implantologia dentale, assumendo in questo ultimo decennio un ruolo senza dubbio di preminente

importanza nella pratica clinica, è chiamata sempre di più a rispondere della sua efficacia biologica nei confronti dei tessuti dentali e del suo "adattamento" più o meno fisiologico ad essi. Numerosi studi hanno già dimostrato eloquentemente come i tessuti molli attorno al dente ed all'impianto abbiano numerose caratteristiche in comune. Tanto la gengiva quanto la mucosa peri-implantare possiedono un epitelio giunzionale di circa 2 mm che si continua con un epitelio orale ben cheratinizzato. Entrambe sembrano rispondere alla formazione *de novo* di placca batterica con una maggiore migrazione leucocitaria attraverso l'epitelio giunzionale e la presenza di un infiltrato infiammatorio cellulare nell'ambito del connettivo gengivale. L'impianto tuttavia differisce dal dente per la mancanza di cemento e le fibre perodontali presenti non sono ad esso ancorate bensì corrono parallele all'asse lungo dell'elemento implantare stesso provenendo dalla cresta alveolare. In questo studio sul cane beagle viene dimostrata in maniera inequivoca la distribuzione del sistema vascolare del tessuto peri-implantare di due elementi Branemark utilizzando una metodica di perfusione con siero di vitello e carbone attraverso la carotide comune per l'analisi istologica. L'indagine mostra come la vascolarizzazione della gengiva e del connettivo sopracrestale sia di provenienza dal legamento e dai vasi periostali della parete esterna dell'osso alveolare, mentre la mucosa peri-implantare riceve la sua irrorazione da rami terminali di vasi originanti esclusivamente dal periostio. Viene altresì dimostrato come in entrambe le strutture parodontali e peri-implantari i vasi posti lateralmente all'epitelio giunzionale formino un caratteristico "plesso crevicolare". In ultimo, viene chiaramente messo in risalto come il tessuto connettivo sopracrestale lateralmente al cemento radicolare sia riccamente vascolarizzato mentre allo stesso livello il tessuto peri-implantare è quasi completamente privo di supporto vascolare. È questo certamente un dato di estrema importanza per le sue implicazioni in tema di evoluzione della patologia peri-implantare e di conseguenza nell'ambito clinico-terapeutico, dimostrando una volta di più come in questa regione l'impianto dentale proprio per queste caratteristiche possieda un apparato di sostegno sicuramente più indifeso e forse è in parte la spiegazione di tutti quei casi in cui si nota una più rapida progressione della peri-implantite rispetto alla malattia parodontale (Ericsson e coll., 1992).

Andrea PILLONI



## SOMMARI DI RIVISTE MEDICO-MILITARI

a cura di D.M. Monaco

### GRECIA

HELLENIC ARMED FORCES MEDICAL REVIEW (V. 26, N. 5-6/1992): *Sakorafas G.Ch.*: Il ruolo della nutrizione per via enterica in chirurgia; *Rallis T., Terpsidis K.*: L'epatite cronica - l'epatite cronica attiva. Un articolo di rassegna; *Apostolidis N.S., Manouras A.I. e coll.*: L'ulcera duodenale perforata. Concetti correnti per il trattamento definitivo della malattia; *Papakonstantinou A., Mathioulakis S. e coll.*: Il trattamento chirurgico dell'obesità morbida secondo la tecnica di Mason (esperienza di 3 anni); *Kostakopoulos A., Stavropoulos N.J. e coll.*: La litotripsia mediante onde d'urto extracorporee nella calcolosi della vescica urinaria; *Papakonstantis M., Skiadaressi Ch. e coll.*: La sindrome dell'algodistrofia riflessa dell'anca. La rara forma ricorrente "alternante"; *Katsikoyannis N., Razis N. e coll.*: La triade di Saint (presenza simultanea di colelitiasi, ernia hiatale e diverticolosi del colon); *Dardavessis Th., Pentogalos G.*: I dottori delle Forze Armate: dottori della Scuola Medica dell'Università "Aristotele" di Tessalonica (1942-1982).

### MESSICO

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (V. 47, N. 4/1993): *Porro Novo N.F., Peraza Cabrera L.*: L'ostruzione meccanica acuta del colon. Studio di 192 casi; *Gómez Maganda y Silva T.*: L'emorragia gastro-intestinale alta. Esperienza di 30 anni nell'Ospedale Militare Centrale; *Islas Marroquin J.*: Studio pilota sull'amebiasi e la giardiasi nel personale militare; *Porro Novo N., Castells Avello R., Flores Miranda E.*: Il volvulo del colon. Presentazione di 60 casi; *Gallegos Gonzalez L., Zamora Limon E. e coll.*: Prevalenza di portatori di microorganismi nei pazienti che accedono per la prima volta a consulenza di coloproctologia; *Villarreal Guzman R.A., Monter M.A. e coll.*: La finestra analgesica post-operatoria; *Villarreal Guzman R.A., Balderas L.*: Procedimento anestetico nel paziente

canceroso trattato con radioterapia; *Porro Novo N., Boladeres Iniguez C.*: La diverticolite dell'appendice cecale. Presentazione di 1 caso; *Villarreal Guzman R.A.*: Quello che è degno di essere ricordato in anesthesiologia.

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (V. 47, N. 5/1993): *Anaya Alvarez A., Ninomiya J.C.*: Il trattamento del  $Ca^{2+}$  intracellulare attraverso la cellula muscolare liscia dell'utero nei topi di sesso femminile in gravidanza, al termine della quale viene attuata una neurectomia pelvica; *Valdés E.R.A. del Angel G.O. e coll.*: La diagnosi molecolare di infezione da cytomegalovirus in pazienti affetti da leucemia acuta; *Castañeda Gaxiola R., Diaz Armenta R. e coll.*: Risultati chirurgici in By-pass extra anatomici in pazienti ad alto rischio con malattia aortoiliaca o infezioni inguinali; *González González F., Sallas Colín S. e coll.*: Blocco del nervo popliteo interno effettuato mediante localizzazione con ultrasuoni Doppler; *Garza Alvarez J.R., de la Torre Martínez G., Melgoza Montañez D.*: La malattia diverticolare dell'appendice cecale; *Lozano Lozano G.B.*: Origine del cancro bio-molecolare; *Giménez Miranda J.M.*: Uso degli ormoni a base di progesterone nel trattamento delle alterazioni da menopausa; *Vazquez Bayod R., García Pinto G.*: Le più comuni lesioni nel ginocchio del podista; *Garcia Flores M.D., Gonzalez Valdez L.*: La qualità della vita dei militari in congedo nella 3ª età; *Amor Villalpando A.*: I valori etici del medico - Mito o realtà.

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (V. 47, N. 6/1993): *Figueroa Fernández N.P., Reyes Velásquez J.O.*: Prevenzione della perdita della dimensione dei processi alveolari con la collocazione del polimero osteoconduttore biocompatibile; *Cortés Ramírez P.*: Trattamento mediante ferro per via orale dell'anemia puerperale; *Castro Martín M., Rangel Cruz E.S.H., Frías Salcedo J.A.*: Picoecicistite e gravidanza. Resoconto di un caso; *Zapata Muñoz C.*: Effetto antiinfiammatorio della crema di Chetoconazolo al 2% nella psoriasi volgare; *Martínez Ramón J., Rechnitz*

C.: Lesioni periodontali in pazienti con diabete di tipo I°; *Jarovinsky Toto J., Villegas Albarrán M.*: Partecipazione delle infermiere nell'opportuna identificazione di fattori di rischio, segni e sintomi in relazione all'enterocolite necrotizzante; *Villarreal Guzmán R.A., Alvarado Monter M., Alvarado Ramos J.G.*: Infiltrazione di adrenalina in pazienti anestetizzati mediante alogeni.

## OLANDA

NEDERLANDS MILITAIR GENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT (A. 47, N. 1/1994): Numero speciale dedicato al Congresso Medico dell'Esercito. *van Duinn M.*: Introduzione al Congresso Medico; *Mels B.C.*: Indirizzi di apertura da parte dell'Ispettore del Servizio Sanitario dell'Esercito; *Vollema O.S.W.*: Orientamenti per la futura assistenza sanitaria del R. Esercito Olandese; *Herweijer T.W.H.*: La qualità dell'assistenza medica per il R. Esercito Olandese; *Samuels F.A.M.*: Lo stato legale ed il servizio sanitario; *van Leusden A.J.*: Come assicurare un'appropriate assistenza sanitaria in una R. Aeronautica Olandese che si sta modificando; *Wertheim W.J.*: Esperienze sanitarie durante le missioni per le Nazioni Unite; *Lelkens C.C.M.*: Il R. Servizio Sanitario della Marina Olandese in Cambogia; *Gort P.*: Il pronto soccorso avanzato nei traumi sul campo di battaglia ed il R. Esercito Olandese; *Snoeks J.C.P.M.*: Conclusioni da parte del Comandante del Centro di addestramento sanitario dell'Esercito.

## REPUBBLICA FEDERALE TEDESCA

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 37, N. 11/1993): *Grabarek V.*: Impegno e collaborazione del Servizio Sanitario federale in compiti medici particolari; *Bardua R.*: Il "Modello Mendiger CH 53": un esempio di collaborazione civile-militare; *Enders P.*: "SAR-Coblenza 73": gamma attuale di impiego e di prestazioni; *Osswald H.M., Schwantner W.*: Punti di vista giuridici sulla trasportabilità nei voli di trasferimento; *Hein J.*: Trauma cranio-facciale: minaccia di emorragia acuta o di dislocazione delle vie aeree; *Müller H.*: Validità dell'anestesia regionale in medicina d'urgenza; *Roscheck H., Lenz J., Hertel J.*: Trattamento immediato di lesioni toraciche; *Schoneich*

*R.*: Il trauma chiuso dell'addome; *Bickel C., Henkel B., Fallen H.*: Il cardioversore-defibrillatore automatico (AICD): alternativa nelle tachiaritmie ventricolari maligne; *Schwantner W., Osswald H.M.*: Il paziente d'urgenza intubato: diminuzione dei rischi attraverso il monitoraggio; *Steuernagel C., Marohl K.*: Trauma e shock: innesco iniziale di un processo patofisiologico; *Marohl K., Steuernagel C., Fritz R.*: Validità della diagnosi clinica e di laboratorio della sepsi.

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 37, N. 12/1993): *Zoller I., Faulde M.*: Impiego di antigeni ricombinanti in un nuovo schema di test immunoenzimatico per il rilevamento di dati sieropidemiologici sull'infezione da Hantavirus in Germania; *Peffer M., Kaden O.R.*: Gli alfavirus: significato, identificazione e profilassi; *Menzerath F., Gauch C. e coll.*: Percezione intraoperatoria del dolore sotto anestesia bilanciata; *Schulz C.D.*: Dal Regio Lazaretto Prussiano di Guarnigione all'Ospedale Militare Federale. 140 anni di ospedalità militare a Berlino.

## ROMANIA

REVISTA DE MEDICINA MILITARA (N. 3-4/1992): *Dragustin I.*: La medicina militare nel passato, nel presente e nel futuro; *Mihai A.*: Contributo degli stabilimenti sanitari militari nel fornire il soccorso medico all'esercito romeno; *Diaconescu M., Bita A., Marcea V.*: Alcuni dati dalla storia del Policlinico Centrale del Ministero della Difesa Nazionale (le malattie interne nel periodo 1969-1983); *Baciu D.*: 95 anni dalla pubblicazione della Revista Sanitara Militara; *Sanda Gh.*: Alcuni aspetti del Servizio Sanitario Militare durante la 2ª Guerra Mondiale; *Iugulescu C.*: Contributo dei farmacisti militari nello sviluppo dell'educazione farmaceutica in Romania; *Mircioiu C., Ionescu-Visan I. e coll.*: Studio sulla cinetica della degradazione dell'Ossima HI 6 in soluzioni acquose; *Andritoiu A.*: Progressi nella diagnosi e nella fisiopatologia dell'ipertrofia ventricolare sinistra; *Nedelcu I., Nedelcu D.*: L'unguento "Vipsogal" con una nuova composizione usato nella terapia topica della psoriasi; *MLeclea Gh., Nedelcu D.*: Possibilità e limiti nello studio ecografico della vascolarizzazione del fegato; *Yldirim E., Bilge A.*: Interventi medici e chirurgici allo scopo di aumentare la percentuale di successi della chirurgia per la filtrazione del glaucoma;



*Firicel A.*: Trattamento del glaucoma mediante una trabeculectomia non penetrante; *Maurin J.F., Bidaux F. e coll.*: I corpi estranei intraoculari. Diagnosi e tecniche terapeutiche; *Nastoiu I.*: La sicurezza dei voli nel trasporto aereo; *Andreescu Gh., Popescu O., Rizea V.*: L'analisi dell'amilasi nelle sindromi iperbariche.

## RUSSIA

VOYENNO MEDITSINSKY ZHURNAL (N. 10/1993): *Reshetnikov E.V., Aleksankin S.A., Tokarchuk V.P.*: Metodiche per organizzare e condurre istruzioni sommarie tattiche speciali per ufficiali del servizio sanitario; *Umarov S.Z., Mazur P.Yu.*: Aspetti caratteristici del rifornimento sanitario in condizioni moderne; *Lopatenok A.A.*: La raccolta dei lavori scientifici degli ufficiali medici in servizio presso le truppe; *Kartashov V.T., Silayenkov V.M.*: Indici statistici di base del lavoro dei policlinici stomatologici militari; *Vlasov V.V.*: Approccio burocratico al problema dello studio dello stato di salute del personale in servizio; *Alekseyev G.K.*: Considerazioni sulla metodologia dello studio dello stato di salute del personale in servizio; *Bryusov P.G., Vedensky A.N., Stoiko Yu.M.*: Metodi moderni per la diagnosi e la correzione dell'insufficienza valvolare nelle malattie varicose e nelle sue recidive; *Torbin B.P.*: Le operazioni ricostruttive delle arterie; *Lyutov V.V., Majstrenko N.A., Zaikin A.I.*: La cura medica specializzata nei casi di peritonite generalizzata; *Petrov V.P., Savvin Yu.N. e coll.*: La diagnosi mediante radionuclidi delle alterazioni consecutive a gastrectomia; *Yakovlev V.N., Voronina N.A. e coll.*: Aspetti caratteristici della clinica, degli indici immunologici e del trattamento di pazienti affetti da polmonite acuta in casi di sensibilizzazione degli organismi; *Nudnov N.V., Dmitriyev A.E. e coll.*: Errori e complicazioni nelle biopsie guidate mediante tomografia computerizzata; *Selyuzhitsky I.V., Yeliseyev S.N.*: Applicazione del "Naviban" nella cura della nausea e del vomito nella chemioterapia aggressiva delle neoplasie maligne; *Lyashenko Yu.I., Velichko M.A.*: Aspetti caratteristici della diagnosi e del trattamento della difterite nelle unità e negli stabilimenti sanitari militari; *Nevsky I.M., Karmanova R.I. e coll.*: Valutazione dell'attività epidemica ed epizootica dei punti caldi dell'emorragia coreana; *Gusch V.V., Smirnov N.A., Prokopchuk B.I.*: Significato delle peculiarità fenotipiche di un organismo durante la valutazione

delle conseguenze causate dall'influenza di piccole dosi di irradiazioni; *Morozov V.G., Kasianov A.D.*: Influenza di piccole dosi di irradiazioni ionizzanti sul sistema immunitario umano; *Ivnitsky Yu.Yu., Popov V.I.*: Possibilità prospettive di aumento della radioresistenza di un organismo umano mediante l'uso di prodotti alimentari; *Nikolayevsky E.E., Novozhenov V.G.*: Stato clinico funzionale dei piloti che hanno eliminato le conseguenze del disastro di Chernobyl; *Yevlanov O.L., Yegorenkov V.A., Toporkov M.T.*: Tendenze moderne verso il miglioramento dell'assistenza sanitaria, del trattamento e della riabilitazione dei feriti e malati leggeri nella Marina in tempo di guerra; *Ivan'ovich F.A., Selivanov V.I., Selivanov E.F.*: Ya. V. Ville, capo ed organizzatore del sostegno sanitario dell'Esercito Russo durante la Guerra Patriottica del 1812; *Belov S.I.*: Medici dell'Esercito Russo nella Guerra Patriottica del 1812; *Ugulava S.N.*: Il libro sulla Medicina Navale.

## U.S.A.

MILITARY MEDICINE (V. 158, N. 7/1993): *Martinez-Lopez L.E., Friedl K.E. e coll.*: Uno studio longitudinale sulle infezioni e le lesioni dei frequentatori di corsi per "Rangers"; *Nuuja T., Meurman J.H. e coll.*: Effetto di una preparazione masticabile antiplacca sulla placca e gli indici di infezione gengivale nei cadetti dell'Accademia Militare durante il loro campo invernale di 2 settimane; *Pebrson K.L., Thornley N.*: Aiuto ai soccorritori: sostegno familiare per gli operatori sociali mobilitati durante le operazioni "Tempesta e scudo del deserto"; *Clinton J.J.*: Linee di condotta di pratica clinica: il miglioramento della qualità della cura; *Flaumenhaft E., Flaumenhaft C.*: Evoluzione del batteriologo pioniere dell'America: gli anni formativi di George N. Sternberg; *King N., Mutter S.H. e coll.*: Valutazione campale durante la stagione invernale del Modulo di razione artica in vassoio per 18 persone; il pasto pronto per il consumo ed il pacchetto della razione di lunga durata; *Rosen L.N., Teitelbaum J.M., Westhuis D.J.*: Reazioni dei bambini allo spiegamento per l'operazione "Tempesta del deserto": risultati iniziali da una rassegna sulle famiglie di militari; *Meisenberg B.R., Melaragno A.J., Monroy R.L.*: Il fattore stimolatore delle colonie di granulociti (G-CSF) per la soppressione del midollo osseo provocata da iprite; *Love J.E., Jr. McBride J.L.*:

Uno sguardo a distanza di un anno dei risultati delle ricerche sul colesterolo e del sostegno di educazione e guida; *Keiffer R.W., Nesbat A.A. e coll.*: Indicazioni per la duplicatura interna senza sutura nelle ostruzioni intestinali; *Zadoo V., Fengler S., Catterson M.*: Effetti dell'uso dell'alcool e del tabacco sulla prontezza delle truppe; *Hibbs R.G., Jr.*: L'unità navale di ricerca medica degli Stati Uniti n. 3: 46 anni di ricerche sulle malattie infettive; *Jette M., Sidney K., Quenneville J.*: Relazione fra un indice di massa corporea eccessivo e fattori di rischio per le malattie coronariche nel

personale militare; *Friedman M.J., Charney D.S., Southwick S.M.*: La farmacoterapia per i feriti militari di recente evacuazione; *Kopelman J.N.*: Diagnosi prenatale di artro-griposi associata con trisomia 18; *Kollef M.H.*: Un infiltrato persistente del lobo sinistro inferiore ed una tosse cronica a seguito di ferite del torace riportate 24 anni fa nel Vietnam; *Parsons T.W., III, Lauerman W.C. e coll.*: Le lesioni della colonna vertebrale nelle truppe in combattimento. Panama 1989; *Samuels L.E., Brooks C.E., Jr., Kerstein M.D.*: Il carcinoma delle paratiroidi: resoconto di 1 caso.

## NOTIZIARIO

### CONGRESSI

**OSPEDALE MILITARE DI MILANO**  
Direttore: Col.me. Raffaele PASQUARIELLO

**SEMINARIO DI AGGIORNAMENTO  
SULLA CONTATTOLOGIA MONOUSO**  
Milano, 14 maggio 1994

Con il patrocinio dell'Università degli Studi di Milano il Seminario di aggiornamento sulla contattologia monouso si è svolto presso l'Ospedale Militare di Milano.

I più importanti nomi dell'Oftalmologia e della Contattologia medica hanno aggiornato su importanti problematiche e sulla corretta applicazione di questi nuovi presidi protesici e terapeutici.

Particolarmente seguito ed apprezzato l'intervento del Capo Reparto Oculistico del Policlinico Militare, Magg.me. Prof. Luigi MARINO, che ha parlato sulle "Condizioni estreme di utilizzo delle lenti a contatto monouso".

#### PROGRAMMA

Processi di disidratazione di lenti a contatto idrogel mediante RMN a bassa risoluzione  
Nicola PESCOLIDO  
Università degli Studi "La Sapienza" di Roma

Parametri citologici nel monitoraggio di portatori di lenti a contatto

Piera VERSURA  
Università degli Studi di Bologna

Topografia corneale computerizzata e recupero della simmetria corneale dopo uso di lenti a contatto rigide e semirigide con lenti a contatto "disposable"  
Marco ALBERTI - Milano

Standard qualitativi lenti a contatto "disposable"  
Antonella CIANCHI  
Professional Relations Manager

Razionale per l'utilizzazione delle lenti a contatto "disposable"  
Maurizio ROLANDO  
Università degli Studi di Genova

Condizioni estreme di utilizzo delle lenti a contatto monouso  
Luigi MARINO  
Ospedale Militare di Milano

Impiego delle lenti a contatto "disposable" a scopo terapeutico  
Francesco FASCE  
Università degli Studi di Milano Osp. San. Raffaele

Discussione



**XXV CONGRESSO NAZIONALE  
DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI  
ENDOCRINOLOGIA  
Roma, 22-25 maggio 1994**

*Relazione del Cap. CSA Daniele DANESE*

Dal 22 al 25 maggio si è tenuto a Roma il XXV Congresso Nazionale della Società Italiana di Endocrinologia, sotto la Presidenza del Prof. Mario ANDREOLI. Alla Cerimonia inaugurale, presieduta dal Prof. Alessandro BERETTA ANGUISSOLA hanno partecipato personalità religiose, accademiche e militari, tra le quali il Ten. Gen. CSA Prof. Pasquale COLLARILE, Direttore Generale della Sanità Militare.

L'endocrinologia è quel settore delle scienze biomediche che si dedica allo studio dello scambio reciproco di segnali tra le diverse cellule. Il sistema endocrino costituisce una sofisticata rete di comunicazioni, preposta a regolare le risposte di adattamento al modificarsi sia dell'ambiente esterno all'organismo, sia dell'ambiente in cui sono immerse le cellule, così come di quello interno alla singola cellula. Mediante il sistema endocrino è garantito il normale equilibrio funzionale di tutti gli organi ed apparati, grazie all'integrazione delle diverse componenti dell'apparato endocrino con gli altri sistemi di comunicazione di cui è dotato l'organismo, e cioè il sistema nervoso e quello immunitario, vengono regolate la normale crescita cellulare, la differenziazione e la maturazione dei diversi organi ed apparati, garantendo così la sopravvivenza, la specializzazione funzionale dei diversi tessuti e la riproduzione.

I lavori congressuali, articolati in *Lecture Magistra-*

*li, Sessioni Orali e Posters, Simposi clinici e Workshops* hanno affrontato i molteplici argomenti dell'endocrinologia clinica e sperimentale. In particolare è stato discusso il problema, sempre molto dibattuto, della *Contraccezione Ormonale*, con riferimento anche alle novità in tema di contraccezione maschile, e quello più recente dei *Fattori di Crescita*; sono state fornite le più recenti acquisizioni relative alla *Autoimmunità Tiroidea* ed alla *Diagnostica dei Tumori Neuroendocrini*.

Dalle relazioni presentate è stato possibile evidenziare l'incalzante progredire delle conoscenze e l'apporto determinante dei *rivoluzionari metodi di ingegneria genetica*, che consentono di isolare e caratterizzare i principi attivi, le molecole ormonali, elaborate dai diversi organi a secrezione interna, valutandone le variazioni, qualitative e quantitative, che comportano l'insorgere di malattie endocrine e metaboliche che, in tutte le fasce di età, alterano le funzioni dell'intero organismo.

Sono anche da segnalare le *attuali conquiste*, dibattute in sede congressuale, incentrate sulla identificazione di *errori geneticamente determinati* che alterano la risposta delle cellule al normale segnale ormonale. E, grazie alle attuali tecniche molecolari, possono riconoscersi non solo le alterazioni genetiche responsabili di disordini endocrino-metabolici, dovute ad alterazioni minime, ma significative della struttura del gene, ma con l'impiego di *markers genetici in famiglie a rischio*, si può individuare, con elevata accuratezza, la *predisposizione familiare alla malattia*.

È da segnalare, in margine, che il Cap. CSA Daniele DANESE, in servizio presso l'Istituto Medico Legale di Roma dell'Aeronautica Militare ha fatto parte, in qualità di segretario organizzativo, del Comitato organizzatore del Congresso.

### IL PENSIERO EMERGENTE

#### CARL GUSTAV JUNG L'ANALISTA DELL'ANIMA

**Carminé GOGLIA**

1. A più di trent'anni dalla sua morte, Jung è sempre di piena attualità, anzi possiamo dire che lo è più che mai, visto l'accento di modernità che hanno certe sue affermazioni; egli può essere definito un precursore della nuova era.

Jung nacque a Kesswil, una cittadina svizzera sul lago di Costanza, nel 1875 e morì nel 1961.

Jung era uno psichiatra con una ampia preparazione anche di tipo filosofico e nei suoi studi lavorò come assistente di Bleuler. Fu un grande ammiratore ed inizialmente un seguace di Freud, pur avendo sempre mantenuto una piena indipendenza del suo pensiero.

Le sue ricerche iniziali furono condotte sui tests di associazione di parole e sull'organizzazione dei processi mentali degli schizofrenici che aveva occasione di osservare ampiamente nella sua attività di Psichiatra. Dopo una lunga ed ardua esplorazione del suo inconscio arrivò ad avere una sua teoria sulla psiche, sui disturbi psichici e sulle tecniche terapeutiche. In tal senso la sua produzione letteraria è vastissima ed abbraccia lo studio della psicologia, della mitologia, delle religioni, dell'alchimia, della parapsicologia e della magia.

2. Fin dai primi lavori si evince facilmente che l'individuo non è isolato ma è legato ad un ordine più ampio che lo trascende. Questa idea, inizialmente nebulosa, andò prendendo forma fino alla elaborazione del concetto di inconscio collettivo e della sincronicità (due dimensioni di analisi).

"Ogni individuo è un'eccezione alla regola", diceva Jung, riconoscendo così l'essere umano come particella di un tutto, depositario di un passato collettivo, ma capace di trasformarlo per il suo uso personale.

Meglio si direbbe "trasmutare", dato l'interesse di Jung per l'alchimia. Questa antica scienza, antenata

della chimica moderna, a suo avviso esulava dal terreno materiale, celando nei suoi numerosi simboli i segreti dell'evoluzione psicologica, di cui poteva fornire la chiave a coloro che volevano studiarla: "l'alchimia – scriveva – scorre come un fiume sotterraneo sotto la psicologia. La psicologia dell'inconscio ci ha dato la chiave dei segreti alchemici e, viceversa, l'alchimia offre alla psicologia dell'inconscio una base storica notevole". L'idea di un ponte indistruttibile, fra il presente individuale e il passato del gruppo, costituisce uno dei pilastri dell'universo junghiano. Jung non aveva nessuna remora di principio e non esitava, malgrado i sarcasmi dei colleghi, a studiare a fondo la spiritualità dell'uomo.

Egli infatti affrontava i temi della religione e dell'anima, scriveva su Dio e sulla vita dopo la morte (problema escatologico). Jung considerava la religione come una funzione essenziale dell'essere umano e concepiva la spiritualità come la manifestazione diretta di questa funzione psichica, il modo in cui l'individuo vive la sua tendenza al sacro.

Arricchirsi spiritualmente significa ritrovare quella serenità e quella religiosità a cui l'uomo tende per intrinseca vocazione, anche se a volte, per diversi e svariati motivi non vuole riconoscerlo. Jung ha scritto molto sul cristianesimo e sulle varie forme di spiritualità orientali. Relativamente al buddismo egli affermava con convinzione che i malati possono trarre un beneficio notevole dall'atteggiamento spirituale buddista. Vi sono dei sintomi, secondo Jung, che devono essere trattati con un atteggiamento etico, che può essere ispirato soltanto da una fede religiosa, anche se non implica necessariamente l'adesione a un dogma; una predisposizione mentale che può accompagnarsi a religioni diverse o combinarsi con più di una. L'accostamento "scienza della materia" e "scienza dello spirito" è di notevole attualità, specialmente da quando negli anni '70 ha preso piede in occidente l'ondata della "cultura alternativa" e certe idee si sono stabilmente collocate nel nostro panorama: pensiero olistico (tesi epistemologica secondo cui l'organismo biologico o psichico deve essere studiato in quanto totalità organizzata e non in quanto somma di parti discusse), ricerca dell'equilibrio interiore, emergenza





Fig. 1 – Carl Gustav Jung in una foto del 1900, quando era assistente di Bleuler a Parigi.

dell'individuo come condizione di evoluzione del gruppo e ponte tra oriente ed occidente.

Queste concezioni dimostrano una grande vitalità e le troviamo sotto le insegne del "New Age", la nuova era in cui l'uomo, finalmente libero delle pastoie materiali, dovrebbe sviluppare appieno le sue potenzialità.

La figura di Jung è collegata più all'idea di crescita e conoscenza di sé che al concetto di malattia. I suoi pazienti, infatti, non si distendevano sul divano, ma li portava in barca sul lago e li invitava a correre con lui in campagna. Le persone "bisognose" erano da lui considerate globalmente, come persone intere, complete di anima e corpo. Dopo una lunga ed ardua esplorazione del suo inconscio, Jung elaborò una sua specifica teoria sulla psiche e i disturbi psichici, sulle tecniche terapeutiche che definì "psicologia analitica".

Secondo Jung, i problemi emotivi che possono turbare l'uomo riflettono gli "eterni problemi dell'umanità tutta intera" e scopo dell'intervento psicoterapeutico è soprattutto quello di trovare "un significato della vita", che permetta al paziente di superare i sentimenti di solitudine e di disperazione che lo dominano. Ciò implica lo sviluppo della consapevolezza di una connessione fra i problemi personali dell'individuo e quelli dell'umanità.

La terapia raggiunge il suo scopo quando si ottenga una maggiore integrazione della personalità, che dia modo di comprendere e affrontare le difficoltà, rendendo operanti le risorse non ancora valutate o inconse.

Nell'intervento si possono distinguere diverse fasi: la confessione, intesa come processo catartico, la delucidazione e l'interpretazione del transfert, l'educazione e l'autoeducazione, che consentono di integrare la personalità con nuove risorse. Una sintesi di



Fig. 2 – Carl Gustav Jung in una foto del 1946, nel suo studio.

tutti gli elementi, con la metamorfosi della personalità, pone termine a tutto l'intervento. Il processo terapeutico, che si lega in maniera essenziale con la personalità del terapeuta, viene diretto tenendo presente il tipo psicologico del paziente: l'introverso richiede l'approfondimento delle dinamiche, l'estroverso risponde meglio ai suggerimenti di modificazioni del comportamento. Non viene fatta alcuna imposizione e, in alcuni casi, i pazienti possono trarre vantaggio nel rivivere esperienze mistiche e religiose che erano state repressi. La terapia junghiana è consigliata a partire dall'età matura, applicandosi oltre i 40 anni, sorpassando così un limite che Freud non valicava con la sua psicoanalisi. Per i giovani, per i quali dominano i "bisogni istintuali", Jung la considera più adatta e consiglia la psicoanalisi. Ad essa può seguire un trattamento junghiano.

Questa terapia ha goduto di una diffusione limitata. Negli USA viene coltivata da una cerchia ristretta di seguaci. Gli junghiani fanno capo alla International Association of Analytic Psychology, che collega le società esistenti in diverse nazioni. A Zurigo esiste dal 1948, come centro di formazione e di ricerca: il "C.G. Jung-Institut".

Coloro che praticano la terapia junghiana sono denominati psicologi analisti (o psichiatri analisti, come vorrebbe qualcuno). È di uso corrente in Italia la denominazione di analisti.

3. Jung parla anche di una fonte di energia che si distingue dalla libido freudiana, che vuole essere soltanto un semplice principio del piacere. Tale fonte di energia per Jung è un impulso istintivo, vitale ed universale. Accanto, al conscio, Jung considera un inconscio personale, formato non solo da contenuti rimossi ma anche da contenuti che per una scarsa carica affettiva non hanno potuto raggiungere il conscio. Egli considera inoltre un inconscio collettivo. Quest'ultimo è patrimonio residuo di esperienze vissute dall'umanità attraverso le generazioni e trasmesso per via ereditaria ad ogni individuo. L'inconscio collettivo include gli archetipi che rappresentano esperienze non personali ma degli antenati, sono quindi esperienze transpersonali cioè universali. Un "complesso materno" è determinato ad esempio non solo da una personale esperienza della singola madre ma risulta pure predeterminato in un concetto umano universale e preformato di madre. Gli archetipi con-

tengono impulsi primitivi e si esprimono nei sogni, nelle fantasie, nelle emozioni e nelle modalità comportamentali di ogni individuo.

Jung considera inoltre il Selbst, cioè il "sé stesso" che costituisce la totalità della personalità, come psicointegrale, inclusiva di elementi consci ed inconsci anche collettivi e che si integra con l'esperienza di Dio o il sentimento di divinità.

4. Jung riconosce in ogni persona una parte femminile o anima ed una maschile od animus, che sono le componenti spirituali da distinguere dalla persona, che rappresenta, invece, la parte più a contatto con la realtà esterna, cioè il ruolo assunto di fronte agli altri.

L'ombra di sé è un altro concetto junghiano che esprime i contenuti inconsci e repressi perché non accettati dal soggetto. Se l'Io non riconosce l'ombra e non intesse con essa legami di parziale accettazione e di parziale dominio, essa facilmente si autonomizza e finisce per instaurare un regime di anarchico disordine all'interno della personalità. L'ombra non deve essere rifiutata perché ogni ripudio di essa comporta un impoverimento della personalità che potrebbe essere amaramente pagato per tutta la vita. L'ombra, tuttavia, non deve essere resa autonoma, scissa dall'Io che ne sopporta il peso. L'ombra deve rimanere legata all'Io mediante un sottile ed inarrestabile rapporto dialogico. Soltanto questo dialogo ininterrotto può fare dell'Io e della sua ombra un'unità dialettica nuova. Ogni persona umana ha il compito precipuo di scoprire qual è quel luogo della sua anima dove l'ombra può convertirsi da peso in stimolo, da ostacolo in motore segreto di tutta la vita psichica, da prigioniero immobilizzante in varco liberatorio. R.L. Stevenson, autore del libro "Dr. Jekyll e Mr. Hyde", pone alla nostra attenzione l'importanza di conoscere e padroneggiare la nostra ombra per non incorrere in "avventure" orribili e sconvolgenti.

Quando il Dr. Jekyll inventa la pozione che lo trasforma nel doppio di sé stesso, un essere deforme e capace di ogni misfatto, chiamato Hyde, non sospetta ancora le conseguenze cui andrà incontro. Vittima della sua stessa creatura, Jekyll cade in una trappola auto-distruttiva, fino ad identificarsi spontaneamente con Hyde. La lotta impari che oppone Jekyll a Hyde mette in gioco temi di grande suggestione: la metamorfosi e il doppio, lo specchio e il sosia, sino a toccare le "corde" più segrete ed inconfessate dell'animo



umano. L'uomo che autorizza una vita autonoma alla propria parte negativa si espone al pericolo di diventare preda; ogni uomo spericolato può rendere libera ed autonoma la parte di tendenze repellenti che alberga sotterraneamente in lui. Jekyll non ha più potere sull'ombra e la deve ormai subire fino al patibolo oppure darsi la morte. Quest'ultima soluzione è la più logica, oltre che inevitabile.

5. Freud e Jung sono stati due grandi nel campo della psicologia ed è un peccato che la loro amicizia non abbia saputo resistere alla loro genialità. Freud fa la straordinaria scoperta della sessualità infantile e della storia individuale del desiderio; Jung restituisce al campo dell'analisi l'aspetto spirituale. L'uno non è stato capace di accogliere una parte dell'opera dell'altro e viceversa. La prima divergenza è il rapporto con l'inconscio ed è per questa differenza di fondo che cambia la posta in gioco nelle sedute analitiche. Qualunque rapporto analitico prende la mossa dai problemi attuali, da un progetto di vita bloccato e prosegue attraverso la ricostruzione della storia personale, la storia del desiderio e del rapporto con i genitori. Per un terapeuta junghiano il ricorso al passato non si riduce alla semplice ricostruzione biografica, né alla sua riattivazione nel tranfert: si tratta di ritrovare il bambino che eravamo e di vivere ciò che non ha potuto essere vissuto, a causa di un

trauma o di una carenza, nel momento in cui avremmo dovuto viverlo. L'inconscio complica l'esistenza, crea sintomi e riproduce instancabilmente le stesse situazioni: Ciò per gli analisti junghiani è anche un potenziale positivo, ricco di ricordi felici e dimenticati.

La figura di Jung è collegata più all'idea di crescita e conoscenza di sé, mentre quella di Freud viene associata più alla malattia.

Relativamente all'inconscio, in contrapposizione a Freud, Jung afferma che "l'inconscio non è un mostro demoniaco: è un organismo naturale, indifferente dal punto di vista morale, estetico e intellettuale, che diviene veramente pericoloso solo quando il nostro atteggiamento conscio nei suoi confronti è irrimediabilmente falso". Freud ha mantenuto nel tempo la sua immagine essenzialmente di terapeuta; in Jung è andato emergendo soprattutto il pensatore, si potrebbe dire il filosofo e l'analista dell'anima.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Luria A., Jung C.G.: «Rivista di psicologia contemporanea». N. 105, 1991;
- 2) Jung C.G.: «L'uomo e i suoi simboli». Cortina Editore 1983;
- 3) Stevenson R.L.: «Il dottore Jekyll e mr. Hyde». Feltrinelli, 1991.

# IMPIEGO DEL LISOZIMA PER VIA ORALE NELLA TERAPIA DELLE SINUSITI ACUTE E SUBACUTE

Franco Filiaci Salvatore Grasso

La mucosa dei seni paranasali diviene, con frequenza sempre maggiore, sede di flogosi in quanto è sempre coinvolta nella patologia delle fosse nasali essendo i seni stessi parte integrante del sistema naso-faringo-tubarico, unità anatomo-funzionale dalla cui integrità dipende la ventilazione delle cavità dei seni paranasali e dell'orecchio medio.

Numerosi fattori possono influenzare l'instaurarsi ed il mantenimento di una patologia a carico dei seni paranasali;

a) asimmetrie ed irregolarità di sviluppo delle cavità stesse;

b) ristrettezza e posizione degli sbocchi dei seni nelle cavità nasali;

c) deficit del Trasporto Muco-Ciliare e viscosità del muco;

d) ruolo dei fattori aspecifici (Lisozima, Callicreina, Transerrina, ecc.) e specifici (IgA Secretorie) (1).

Il Lisozima in particolare è un enzima ad azione batteriolitica, capace di scindere i legami glicosidici (1 → 4) fra i residui dell'acido N-Acetil-Muramico e della N-Acetil-Glucosamina dei polisaccaridi che rappresentano una struttura fondamentale della cellula batterica; esso è presente nei lisosomi dei leucociti polimorfonucleati, ed è secreto in maniera continua dai macrofagi e dai mastociti (2); svolge un ruolo importante sui leucociti polimorfonucleati in vitro riducendone la motilità verso stimoli chemiotattici; essendo presente ad alte concentrazioni negli essudati infiammatori potrebbe, attraverso una inibizione del movimento cellulare, sia limitare l'ulteriore accumulo dei leucociti polimorfonucleati, sia trattenere nel sito infiammatorio cellule già presenti, limitando così il danno tissutale dovuto all'infiammazione (3).

Alla luce di quanto riferito, abbiamo voluto valutare se il Lisozima SPA somministrato oralmente fosse capace di favorire la risoluzione delle infiammazioni acute e subacute delle cavità paranasali e di impedirne la cronicizzazione.

## MATERIALI E METODI

Presso il Centro di Allergo-Immunologia della II Clinica O.R.L. dell'Università di Roma sono stati

selezionati 40 pazienti di età compresa tra 15 e 50 anni, giunti alla nostra osservazione in quanto affetti da tempo da disturbi rinitici, e che presentavano tutti una compromissione dei seni paranasali radiologicamente accertata. Essendo tali pazienti risultati negativi sia ai test cutanei allergometrici (prick-test), sia al test di provocazione nasale secondo Crifò e coll. (4), li abbiamo suddivisi in due gruppi di 20 pazienti ciascuno ed abbiamo preso in considerazione i seguenti parametri:

1) rinoscopia ed otoscopia;

2) rx dei seni paranasali nelle quattro proiezioni standard (postero-anteriore, occipito-buccale, submento-vertice, laterale);

3) rino-reo-manometria anteriore (RRM) secondo la metodica di Crifò e coll., con registrazione dei valori di Conduttanza ( $\frac{F1}{P}$ ) per ogni fossa nasale, per mezzo di un Rino-reo-manometro Cottle 2001 a due canali di registrazione (v.n. 0,89, -1,23) (5);

4) prova di funzionalità tubarica (PFT) secondo Crifò e coll., così espressa: (+) tuba pervia: (+/-) tuba insufficiente; (-) tuba stenotica (6);

5) test di Clearance Muco-Ciliare (TMC) secondo la metodica di Tremble adottata nel nostro Centro, valutando il tempo necessario ad un colorante inerte (Edicol Orange) posto nella parte anteriore di una fossa nasale, per raggiungere la parete laterale della faringe ove è facilmente visibile in quanto colora in arancione il secreto nasale (7).

Quindi un gruppo di pazienti è stato sottoposto a trattamento con Lisozima SPA ad un dosaggio di 6 cpr da 250 mg in tre somministrazioni giornaliere, mentre l'altro gruppo è stato tenuto come controllo e trattato con placebo.

La rilevazione e la valutazione dei parametri clinici e strumentali è stata periodicamente effettuata ogni 30 giorni fino al 90° giorno di trattamento, annotando anche eventuali effetti collaterali imputabili al trattamento farmacologico.

## RISULTATI

Analizzando il comportamento della Conduttanza nasale (fig. 1) si può osservare come i due gruppi di pazienti abbiano valori medi all'inizio quasi sovrapponibili; con i successivi controlli è risultato un miglioramento della Conduttanza in entrambi i



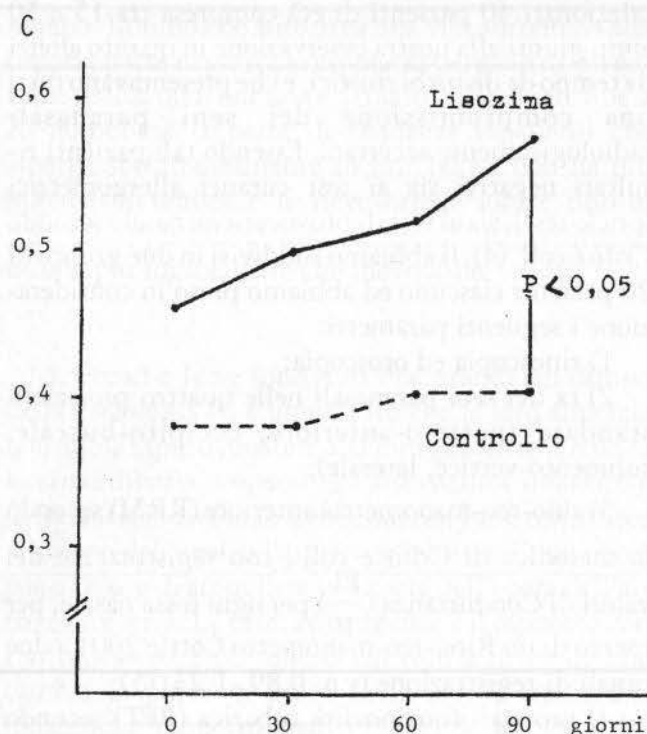


Fig. 1 - Comportamento della Conduttanza nasale (c) in pazienti affetti da sinusopatia durante trattamento con Lisozima (valori medi).

gruppi, più evidente nei pazienti trattati con Lisozima; l'analisi statistica con il test di Bartlett ha infine dimostrato che al 90° giorno di terapia la differenza tra i due gruppi di pazienti è diventata significativa ( $p < 0,50$ ).

Il miglioramento della pervietà nasale è anche documentato dall'aspetto della mucosa nasale durante il trattamento (fig. 2), che segue nell'andamento nel tempo, l'andamento osservato nei valori di Conduttanza.

Radiologicamente i pazienti trattati con Lisozima SPA (tab. 1) hanno presentato un netto miglioramento dell'obiettività rispetto ai controlli; la risoluzione del quadro radiologico, pur essendo presente già dopo il 30° giorno di terapia, diventa manifesto alla fine del trattamento. In particolare abbiamo osservato il 100% di risoluzione di sinusiti mascellari.

Per quanto riguarda gli altri tre parametri presi in considerazione, cioè la prova di funzionalità tubarica (FPT), il tempo di clearance muco-ciliare (TMC), e l'aspetto della membrana timpanica all'otoscopia (Tab. 2, 3, 4), le variazioni osservate nel senso di miglioramento non hanno messo in evidenza significative differenze tra il gruppo di pazienti trattati con Lisozima

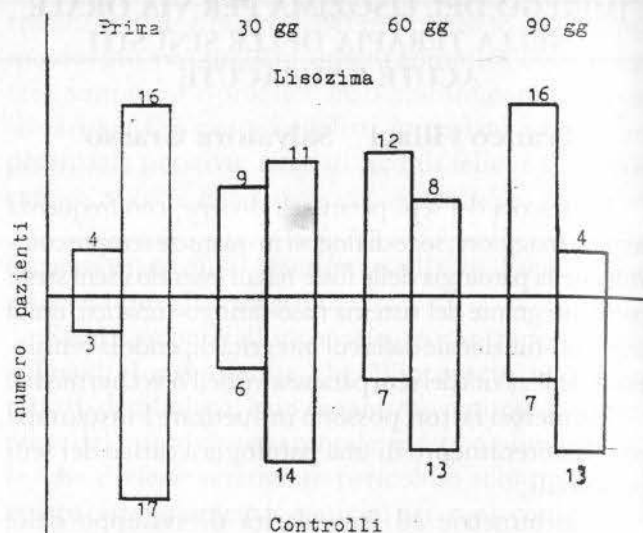


Fig. 2 - Aspetto della mucosa nasale alla rinoscopia anteriore in pazienti affetti da sinusopatia durante trattamento con Lisozima (nella prima colonna il numero di pazienti con rinoscopia normale, nella seconda con rinoscopia patologica).

Tabella I - Comportamento del reperto radiologico di sinusopatia durante trattamento con Lisozima (le cifre indicano il numero dei pazienti)

		Reperto radiologico		
		Normale	Patologico	
prima	Lisozima	0	Masc.	14
	controlli	0	Front.	6
dopo 30 g	Lisozima	6	8	6
	controlli	6	7	7
dopo 60 g	Lisozima	12	4	4
	controlli	7	6	7
dopo 90 g	Lisozima	17	0	3
	controlli	10	3	7

e il gruppo di controllo.

Inoltre il farmaco è stato ben tollerato dai pazienti che non hanno riferito particolari disturbi ad esso imputabili.

Tab. II – Comportamento della Prova di Funzionalità Tubarica (PFT) in pazienti con sinusopatia ed in trattamento con Lisozima (+:tuba normale; +/-: tuba insufficiente; -: tuba stenotica)

	Prima			30 g			60 g			90 g		
	+	+/-	-	+	+/-	-	+	+/-	-	+	+/-	-
Lisozima	8	5	7	9	6	5	16	2	2	14	4	2
Controllo	9	7	4	8	9	3	13	3	4	13	3	3

Tab. III – Aspetto della membrana timpanica in pazienti con sinusopatia durante trattamento con Lisozima (N: normale; P: patologico)

	Prima		30 g		60 g		90 g	
	N	P	N	P	N	P	N	P
Lisozima	10	10	12	8	15	5	17	3
Controllo	10	10	10	10	13	7	13	4

Tab. IV – Comportamento del Trasporto Muco-Ciliare (TMC) in pazienti con sinusopatia durante trattamento con Lisozima (TMC in minuti; v.n. 5-15 min.; sono riportati i valori medi)

	Prima	30 g	60 g	90 g
Lisozima	12	12,3	12,3	12,5
Controllo	11	11,6	11,4	12,0

## CONCLUSIONI

La somministrazione orale di Lisozima in pazienti affetti da sinusite ed alterazioni del sistema nasofaringo-tubarico (deficit funzionale tubarico e ostruzione respiratoria nasale) può aiutare a risolvere in un tempo minore il quadro patologico a carico dei seni paranasali (Rx accertato) e nello stesso tempo migliorare la funzionalità respiratoria nasale.

Questo effetto può dipendere da un aumento delle difese locali aspecifiche, sostenute in parte dal Lisozima, sia, come riferito in un'altra nostra esperienza, da un miglioramento della disponibilità di IgA-S che hanno notevole importanza nell'immunità umorale locale.

Migliorando la pervietà nasale inoltre, si ottiene una migliore e più efficace ventilazione delle cavità paranasali con conseguente più facile eliminazione, dell'essudato infiammatorio per l'attività del sistema ciliare di trasporto del muco; d'altra parte il farmaco non ha avuto nessun effetto inibitorio su questo importante sistema di drenaggio delle prime vie aeree, rispettando la motilità ciliare. Anche la pervietà tubarica è apparsa lievemente migliorata anche se non in maniera significativa, e ciò può essere un'ulteriore conferma che il sistema naso-faringo-tubarico risponde in maniera univoca tanto alle infezioni quanto alle terapie, che devono mirare sempre a considerare la patologia di una parte del sistema come patologia di tutto il sistema.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Tomasi T.B., Bienensteck J.: «Secretory Immunoglobulins». In *Advances in Immunology*, Academy Press, N.Y., 1968;
- 2) Osserman E.F., Canfield R.E., Beychock S.: «Lysozyme». Academic Press, New York, 1974;
- 3) Gordon L.I., Douglas S.D., Kay N.E., Yamada O., Osserman E.F., Jacob H.S.: «Modulation of neutrophil function by Lysozyme. Potential negative feedback system of inflammation». *J. Clin. Inv.* 64, 226, 1979;
- 4) Crifò S., Filiaci F., Cittadini S., De Seta E.: «Rhino-Reo-Manometric (RRM) nasal provocation test». *Rhinology*, 13, 135, 1975;
- 5) Crifò S., Saponara M., Cittadini S., De Seta E., D'Ascanio G.F.: «Rhino-Reo-Manometria clinica I. Valori clinici nel normale». *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 51, 420, 1975;
- 6) Crifò S., Cittadini S.: «Nuovo metodo di studio della tuba di Eustachio». *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.* 51, 23, 1975;
- 7) Filiaci F., Lucarelli N., Rossi M.: «Valutazione del Trasporto mucociliare della mucosa nasale umana». *Medicina Moderna*, marzo 1981.



### **IL 161° ANNUALE DELLA FONDAZIONE DEL CORPO SANITARIO DELL'ESERCITO**

**OSPEDALE MILITARE DI MEDICINA LEGALE  
DI CATANZARO**

Direttore: Ten. Col.me. Tommaso CACCIOLA

Il 161° anniversario della Fondazione del Corpo di Sanità dell'Esercito è stato celebrato all'Ospedale Militare di Medicina Legale di Catanzaro il 4 giugno 1994 alla presenza del Capo del Corpo di Sanità dell'Esercito Ten. Gen.me. Mario DI MARTINO, del Capo del Servizio e Direttore di Sanità della Regione Militare Meridionale Magg. Gen.me. Antonino CHIUSANO e di rappresentanti di tutte le Forze Armate

ed istituzionali della Regione.

Dopo gli onori resi ai Caduti con la deposizione di una corona di alloro, il Capo del Corpo di Sanità dell'Esercito ha passato in rassegna il personale militare schierato. Un indirizzo di saluto è stato rivolto dal Capo del Servizio e Direttore di Sanità della R.M.ME.; è seguita la lettura dei messaggi augurali e subito dopo il discorso del Direttore dell'Ospedale Militare, Ten. Col.me. Tommaso CACCIOLA.

Il Vescovo di Mileto, Mons. CORTESE, coadiuvato da tre Cappellani Militari, ha celebrato la Santa Messa in suffragio dei Caduti di tutte le guerre.

Si è poi proceduto alla premiazione di alcuni Militari di Sanità particolarmente meritevoli.

Con l'autorevole intervento del Ten. Gen.me Mario DI MARTINO si è poi conclusa la suggestiva cerimonia.





## POLICLINICO MILITARE DI ROMA

Direttore: Col.me. Michele DONVITO

### 4 Giugno 1994 al "Celio"

La cerimonia di celebrazione del 161° anno del Corpo di Sanità dell'Esercito presso il Policlinico Militare di Roma si è svolta con sobria solennità sul sagrato della restaurata cappella del nosocomio.

Alla presenza del Comandante dell'Artiglieria ed N.B.C. della Regione Militare Centrale, Gen. B.

Antonio MUSCIO, del Direttore Generale della Sanità Militare, Ten.Gen.C.S.A. Pasquale COLLARILE, e di molti altri Ufficiali medici e non, in servizio ed in quiescenza, il Direttore in S.V. del Policlinico, Col.me. Michele DONVITO, ha svolto un breve intervento denso di cifre significative sulla intensissima attività del vasto complesso.

Nella Messa al Campo officiata dal Cappellano Militare Capo Lionello TOROSANI è stato anche ricordato S. Camillo De Lellis, protettore della Sanità Militare.



Fig. 1 – L'arrivo al Policlinico Militare del Gen. B. Antonio MUSCIO.



Fig. 2 – Il Direttore del Policlinico, Col.me. Michele DONVITO, durante il suo intervento.



Fig. 3 – Il palco delle Autorità.



Fig. 4 – Altra veduta del palco delle Autorità.



## CERIMONIA CELEBRATIVA DELLA FIGURA del

**Ten. Gen.me. Francesco IADEVAIA**  
**Pietravairano (Caserta) 28 maggio 1994**

*Relazione del Cap. Dr. Carmine GOGLIA*



Il picchetto d'onore, comandato da un brillante Sottotenente al fianco del quale era un militare trombettiere, era un chiaro segnale che eravamo giunti nei pressi della Piazza di Pietravairano, ove si sarebbe svolta la cerimonia commemorativa a favore del Ten. Gen.me. Prof. Francesco IADEVAIA.

In questa verde ed arroccata cittadina, infatti, nasceva il futuro Direttore Generale della Sanità Militare.

A distanza di 15 anni dalla sua scomparsa, il Sindaco e la cittadinanza hanno voluto dedicare al loro illustre concittadino quella strada che Francesco IADEVAIA aveva tante volte percorso. È essa infatti la strada che dalla parte bassa del paese porta verso l'abitazione della patriarcale famiglia IADEVAIA.

Alle 16,45 è giunto il Direttore del Servizio

Sanitario della Regione Militare Meridionale, Magg. Gen.me. Antonino CHIUSANO e una numerosa rappresentanza di Ufficiali e Sottufficiali.

Particolarmente significativa è stata la presenza di due accademisti provenienti dall'Accademia della Sanità di Firenze, istituita dallo stesso Gen. IADEVAIA. Hanno presenziato anche "vecchie glorie" della Sanità Militare degli anni '50-'70 (Gen. Napoleone, Gen. De Luca, M.llo Contreas, M.llo Romagnuolo).

Alle ore 17,15 circa il corteo, guidato dal giovane Sindaco, preceduto dal labaro del Comune, si è portato nella Piazza del paese, ove era allestito un palco.

Una giovane e bella speaker con voce ferma e chiara ha illustrato lo svolgimento della cerimonia. È stato particolarmente commovente il momento in cui è arrivata la signora Maria, sorretta dai suoi due nipoti Stefano e Paolo Golini (figli della indimenticabile







cabile Anna Maria IADEVAIA) dal genero Prof. Antonio Golini e da alcuni parenti.

Quando il Sindaco è salito sul palco e si è avvicinato al microfono per prendere la parola il caratteristico vocio è tempestivamente cessato. La voce calda e convinta del primo cittadino ha contribuito certamente a stimolare l'attenzione dei presenti. Non soltanto il modo di esporre ma soprattutto il contenuto del lungo discorso ha tenuto sempre alto il grado di attenzione dei partecipanti. Il sindaco ha tratteggiato la figura di IADEVAIA con termini semplici, accessibili ma molto incisivi.

È stata interessante la correlazione della figura di IADEVAIA con quella di altre due eccellenti figure native di Petravairano: un poeta e un vescovo.

Il Sindaco, alla fine, ha letto una lettera di ringraziamento inviatagli dal M.llo Magg. "A." Franco GARGIULO, ricca di inediti ricordi umani e militari che hanno contribuito a far meglio conoscere l'eminente figura di IADEVAIA, inserita nell'interessante contesto delle piccole cose, dei suoi elementari comportamenti quotidiani.

Alle ore 18,00, la signora Maria scopriva la "lapide", il picchetto rendeva gli onori delle armi e il trombettiere intonava il suggestivo *Silenzio*.

Alle ore 18,00 circa i presenti si sono portati nell'antica Sala Riunioni del Comune, ubicata nella parte alta della cittadina.

In questa Sala la signora Maria IADEVAIA ha donato alla Biblioteca una suggestiva pubblicazione sulla vita e le opere di Francesco IADEVAIA.

Da notare due particolari ed interessanti interventi: quello a braccio dell'assessore alla cultura Prof. CASTRILLO, e quello del Prof. GOLINI.

L'Assessore alla cultura ha illustrato le opere professionali (accademiche e militari) di IADEVAIA, mentre il Prof. GOLINI, dopo un momento di giustificata ed intensa commozione, ha messo in luce, i rapporti umani e personali nell'interazione ventennale con l'austera figura dell'illustre suocero.

L'intervento del Gen. CHIUSANO ha segnato la conclusione della manifestazione.



## **I° CONCORSO NAZIONALE DEL CORPO DELLE INFERMIERE VOLONTARIE DELLA CROCE ROSSA ITALIANA**

**Roma, 15 Giugno 1994**

*Relazione della Dottoressa Sabina LICCI*

Nell'ambito del 130° anniversario della Croce Rossa Italiana, il 15 giugno scorso presso la Scuola Allievi Ufficiali Carabinieri, si è svolta la cerimonia della premiazione del 1° Concorso Nazionale del Corpo delle Infermiere Volontarie intitolato "Sorella Maria Cristina Luinetti", l'infermiera volontaria trucidata a Mogadiscio il 9 dicembre '93 a soli 24 anni.

Il concorso ha visto le studentesse di tutte le scuole secondarie delle città, dove sono presenti Ispettorati della C.R.I., impegnarsi in un tema dal titolo "Finalità ed impegno della Croce Rossa Italiana nel contesto socio-sanitario nazionale ed internazionale". Quattro le vincitrici ex aequo, alle quali sono stati consegnati due milioni per il primo premio, un milione per il secondo. Alla cerimonia, svoltasi nella sala conferenze della Caserma sulla Via Aurelia, sono intervenuti, tra gli altri, il Ministro della Difesa Cesare Previti, il Capo di Stato Maggiore dell'Arma dei Carabinieri Generale Alessandro Vannucchi, il Commissario Straordinario della Croce Rossa Italiana Luigi Giannico e l'Ispettrice Nazionale del Corpo, Sorella Carla Pulcinelli. Presenti in sala oltre 300 persone tra cui il Comandante della Brigata Legnano Generale Carmelo Fiore ed i genitori di Maria Cristina Luinetti.

A prendere la parola per primo è stato il Generale Vannucchi, che ha introdotto la proiezione del film-documentario del regista Corrado Prisco sulle varie attività delle Infermiere Volontarie della Croce Rossa Italiana. Attraverso le immagini si è vissuto lo spirito che da più di 90 anni anima questo corpo, che non è una professione ma una scelta di vita per la quale occorre una vera e propria vocazione al di sopra di ogni interesse personale.

Nel lontano 1908 le Infermiere Volontarie erano 732, oggi 16 mila: 3.600 in servizio attivo, di queste oltre 1.000 sempre pronte a partire per qualsiasi missione nazionale ed internazionale. E proprio quest'ultima attività è stata evidenziata attraverso la testimonianza diretta di tre giornalisti inviati in Albania, Mozambico e Somalia. Rispettivamente

Cesare Baroni, Danilo Moriero e Pino Agnetti hanno saputo far rivivere con toccanti episodi lo spirito umanitario con il quale le Infermiere Volontarie hanno dispensato soccorso e conforto.

In sala le numerose sorelle di Croce Rossa "reduci" dalla Somalia si sono commosse al ricordo di Maria Cristina Luinetti rievocato dalle parole di Agnetti, che l'aveva conosciuta a Mogadiscio pochi giorni prima della sua morte.

Si è passati quindi alla premiazione del concorso, il cui scopo, come ha precisato nel suo intervento l'Ispettrice Nazionale Pulcinelli, è stato quello di stimolare presso i giovani le osservazioni sulle finalità della Croce Rossa e sul suo operato.

Il primo premio, consegnato dal Ministro Previti, è stato vinto ex aequo da Elisabetta Barisoni di Verona e da Monica Viola di Palazzolo sull'Oglio, mentre Federica Cella di Parma e Simonetta Consenti di Grosseto hanno ricevuto il secondo premio dal Commissario Straordinario Giannico.

Nel ricordo di Maria Cristina Luinetti si è conclusa questa giornata ricca di significato per tutti, ma soprattutto per chi ogni giorno in silenzio conforta chi ha bisogno di aiuto.

## **77° SIMPOSIO AGARD Palma di Majorca, 18-22 aprile 1994**

Dal 18 al 22 aprile ha avuto luogo in Palma di Majorca (Isole Baleari-Spagna) il 77° Simposio del Gruppo Aeromedico dell'AGARD - Nato sul tema "Clinical Basis for Aeromedical Decision Making".

Hanno partecipato ai lavori medici militari e civili appartenenti ai Paesi aderenti al Patto Atlantico. Nel corso dei lavori sono state messe a confronto le esperienze mediche ed aeromediche nel tentativo di definire una standardizzazione ai fini della determinazione di linee decisionali guida per il riconoscimento dell'idoneità al volo del personale aeronavigante.

Le relazioni dei vari oratori hanno permesso di individuare con precisione gli orientamenti relativi alle specifiche di idoneità in relazione alle differenti condizioni fisio-patologiche del personale.

Per l'Italia hanno partecipato, in qualità di relatori,

due Ufficiali medici dell'Aeronautica Militare, che hanno presentato le seguenti relazioni:

– *TSH determination in subjects with medium-low levels of serum thyroxine.*

Cap. CSA D. DANESE, T. Col. CSA F. VIAGGI, Col. CSA O. SARLO

relatore il Cap. CSA Daniele DANESE in servizio presso l'Istituto Medico Legale di Roma.

– *Neuropsychophysiologic sequelae of mild head injury.*

S. Ten. CSA A. BELLI, T. Col. S. PORCÚ, S. Ten. CSA A. BELLATRECCIA

relatore il S. Ten. CSA Antonio BELLI in servizio presso la DASRS di Pratica di Mare.

Entrambe le relazioni hanno riscosso il vivo interesse dei partecipanti al Simposio e stimolato la successiva discussione di approfondimento.

#### SCUOLA MILITARE DI SANITÀ AERONAUTICA

Direttore: Magg. Gen. C.S.A. Manlio CARBONI

#### CERIMONIA DI INAUGURAZIONE DELL'ANNO ACCADEMICO 1993-94

Il giorno 20 maggio 1994 si è svolta alle ore 11.00, presso la Sala "F. Baracca" della Casa dell'Aviatore – Viale delle Scienze n. 2, in Roma, la Cerimonia di inaugurazione dell'Anno Accademico 1993-94 della S.M.S.A..

La prolusione è stata svolta dal Prof. Mario R. PANNARALE, Direttore dell'Istituto di Oftalmologia e Titolare della Cattedra di Clinica Oculistica dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza", sul tema: *"Attualità e prospettive nello studio della funzione visiva"*.

Alla Cerimonia ha presenziato il Capo di Stato Maggiore dell'A.M., Gen. S.A. Adelchi PILLININI, nonché alte gerarchie militari e numerosi esponenti del mondo accademico e scientifico.

Hanno preceduto la prolusione gli interventi del Direttore della S.M.S.A., Magg. Gen. CSA Manlio CARBONI, e del Capo del Corpo Sanitario Aeronautico, Magg. Gen. CSA Antonio TRICARICO.

La Cerimonia è stata conclusa dall'intervento del Comandante Generale delle Scuole dell'A.M., Gen. S.A. Cherubino BRANCALEONI, che ha dichiarato aperto l'Anno Accademico 1993-1994 della S.M.S.A.

#### AERONAUTICA MILITARE

#### COMANDO GENERALE DELLE SCUOLE A.M.

Comandante: Gen. S.A. Cherubino BRANCALEONI

#### SCUOLA MILITARE DI SANITÀ AERONAUTICA

Direttore: Magg. Gen. C.S.A. Manlio CARBONI

#### XV CICLO CONFERENZE DI AGGIORNAMENTO

Roma, maggio-luglio 1994

Nell'ambito delle attività didattiche della Scuola Militare di Sanità Aeronautica, nel corso dell'Anno Accademico 1993/94, sono state programmate le seguenti Conferenze:

20 Maggio 1994

Prolusione del Prof. Mario R. PANNARALE, Direttore dell'Istituto di Oftalmologia e Titolare della Cattedra di Clinica Oculistica dell'Università degli Studi "La Sapienza" di Roma:

ATTUALITÀ E PROSPETTIVE NELLO STUDIO DELLA FUNZIONE VISIVA.

24 Maggio 1994

Prof. Mario COSA, Direttore del Servizio di Igiene Pubblica e Ambientale della U.S.L.: RM/01:  
PATOLOGIE DA RUMORE

25 Maggio 1994

Prof. Giuseppe PAPA, Direttore della Scuola di Specializzazione in Ematologia presso il Dipartimento di Medicina Interna dell'Università degli Studi "Tor Vergata" di Roma:  
POLICITEMIA VERA

26 Maggio 1994

Prof. Rodolfo PORZIO, Primario Reparto Chirurgia d'Urgenza dell'Ospedale Sant'Eugenio di Roma:  
CHIRURGIA DELLA TIROIDE

27 Maggio 1994

Prof. Renato LAURO, Titolare Cattedra di Medicina Interna all'Università degli Studi "Tor Vergata" di Roma:  
LA SINDROME X



30 Maggio 1994

Prof. Lamberto AGLIETTI, Titolare Cattedra Chirurgia d'Urgenza e Pronto Soccorso c/o III Padiglione del Policlinico Umberto I – Università degli Studi "La Sapienza" di Roma:

IMPOSTAZIONE E PROBLEMI DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO INDIFFERIBILE

1 Giugno 1994

Prof. Panayots KANTZAS, Docente di Psicologia presso la Scuola di Specializzazione in Psicologia Clinica dell'Università degli Studi di Siena:

PSICOLOGIA DEL COMPORTAMENTO DELLE MASSE

2 Giugno 1994

Prof. Paolo MARIANI, Docente di Clinica Ortopedica c/o l'Istituto di Clinica Ortopedica dell'Università degli Studi "La Sapienza" di Roma:

NUOVE ACQUISIZIONI SULLA TRAUMATOLOGIA DEL GINOCCHIO E DELLA SPALLA

6 Giugno 1994

Prof. Francesco DI RAIMONDO, Docente di Microbiologia, Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica e di Malattie Infettive:

IL RISCHIO INFETTIVO NELLA VITA DELL'UOMO

9 Giugno 1994

Prof. Carlo D. BARONI, Direttore II Cattedra di Anatomia ed Istologia Patologica al Policlinico Umberto I presso l'Università degli Studi "La Sapienza" di Roma:

CANCRO DEL POLMONE: SUA BIOLOGIA ED ASPETTI BIOMOLECOLARI

13 Giugno 1994

Prof. Piero FUCCI, Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina Legale presso il Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università degli Studi "Tor Vergata" di Roma:

ASPETTI MEDICO-LEGALI DELLE LEGISLAZIONI ANTI-INFORTUNISTICHE IN AMBITO PRIVATO E STATALE

14 Giugno 1994

Prof. Paolo PANCHERI, Direttore della III Clinica Psichiatrica del Policlinico Umberto I – Università degli Studi "La Sapienza" di Roma:

LA DIAGNOSI STANDARDIZZATA DEI DISTURBI PSICHIATRICI

15 Giugno 1994

Prof. Luigi CHIARIELLO, Titolare della Cattedra di Cardiocirurgia presso l'Università degli Studi "Tor Vergata" di Roma:

LA CHIRURGIA DI RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA

16 Giugno 1994

Prof. Francesco MICALI, Titolare Cattedra di Urologia presso l'Università degli Studi "Tor Vergata" di Roma:

UROLOGIA DI OGGI, UROLOGIA DI DOMANI

20 Giugno 1994

Prof. Cesare FIESCHI, Titolare I Cattedra di Neurologia c/o il Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università degli Studi "La Sapienza" di Roma:

INTERFERONE E SCLEROSI MULTIPLA

21 Giugno 1994

Prof. Francesco CRUCITTI, Direttore della Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale al Policlinico

"Agostino Gemelli" Università Cattolica "Sacro Cuore" di Roma:

**NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE NELLA CALCOLOSI BILIARE**

*22 Giugno 1994*

Prof. Mario BERTINI, Preside della Facoltà di Psicologia all'Università degli Studi "La Sapienza" di Roma:  
**LA PSICOFISIOLOGIA DEL SONNO**

*23 Giugno 1994*

Prof. Francesco DI RAIMONDO, Docente di Microbiologia, Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica e di Malattie Infettive:  
**QUALITÀ IN MEDICINA E NELL'ASSISTENZA SANITARIA**

*27 Giugno 1994*

Prof. Romano GRECO, Docente di Neurotraumatologia alla Scuola di Specializzazione in Neurochirurgia presso l'Università degli Studi "Tor Vergata" di Roma:  
**LE EMORRAGIE SUBARACNOIDEE DA ANEURISMI INTRACRANICI: INQUADRAMENTO CLINICO E RECENTI PROGRESSI**

*29 Giugno 1994*

Prof. Lamberto AGLIETTI, Titolare Cattedra Chirurgia d'Urgenza e Pronto Soccorso c/o il III Padiglione del Policlinico Umberto I - Università degli Studi "La Sapienza" di Roma:  
**SUPPORTI TECNOLOGICI NELL'ASSISTENZA AL TRAUMATIZZATO GRAVE**

*5 Luglio 1994*

Magg. Gen. C.S.A. Antonio TRICARICO, i.f. Capo del Corpo Sanitario Aeronautico e Capo del 5° Reparto dell'Ispettorato Logistico A.M.:  
**LA SELEZIONE PSICO-FISIO-ATTITUDINALE DEGLI ALLIEVI UFFICIALI PILOTI DELL'A.M.**

## **Nuovi incarichi nel Corpo Sanitario dell'Esercito**

Magg. Gen.me. SCAGLIUSI Vincenzo  
da Direttore Policlinico Militare Roma  
a Comando Regione Militare Centrale Roma  
quale Direttore di Sanità 28.4.1994

Col.me. MASIGNANI Alessandro  
da Ospedale Militare Palermo  
a Comando Regione Militare Tosco-Emiliana Firenze  
quale Vice Direttore di Sanità 6.5.1994

Col.me. DE TOMA Mariano  
da Gruppo Selettori Bari  
a Direttore Ospedale Militare Bari 3.5.1994

Col.me. PARISI Francesco  
da Gruppo Selettori Verona  
a Direttore Ospedale Militare Palermo 6.5.1994

T. Col.me. GIORDANO Giovanni  
da Gruppo Selettori Padova  
a Direttore Ospedale Militare Medicina Legale Udine  
3.5.1994

T. Col.me. URSO Giuseppe  
da Gruppo Selettori Udine  
a Direttore Ospedale Militare Cagliari 3.5.1994

### **RETTIFICA**

Contrariamente a quanto precedentemente segnalatosi il Col.me. DI GUGLIELMO Michele è stato destinato, anziché alla direzione dell'Ospedale Militare di Cagliari, alla direzione di quello di Verona.



### In memoria del Tenente Generale medico Prof. Rosario BASILE



Il 15 aprile 1994 è mancato il T. Gen.me. (aus) Rosario BASILE.

Laureatosi in Medicina e Chirurgia nella sua terra natale, a Palermo, nel dicembre 1949, nel 1950 è stato AUC presso la Scuola di Sanità Militare e Ten.me. Spe. nel 1952. Durante il servizio ha conseguito le specializzazioni in Chirurgia Generale, in Anestesia, in Ortopedia e Traumatologia e nel 1955 si è abilitato alla libera docenza in Semeiotica Chirurgica.

Ha frequentato il 6° Corso Speciale per Ufficiali dei Servizi nell'anno 1964=65 presso la Scuola di Guerra.

Autore di numerose pubblicazioni a carattere tecnico-scientifico e militare. Ha ricoperto numerosi incarichi di prestigio tra i quali, mi piace ricordare, quello di Capo Reparto Chirurgia dell'Ospedale Militare di Firenze, di Direttore dello stesso Nosocomio, di insegnante di Traumatologia e Chirurgia di Guerra presso la Scuola di Sanità Militare e Direttore dei Servizi Sanitari della RMNE.

Ha lasciato il servizio attivo a domanda, nel 1982.

È difficile scrivere qualcosa sulla vita e l'opera di un collega che ci ha lasciato per tema di lumeggiare alcuni aspetti, trascurandone altri, ma è soprattutto triste farlo per un amico.

Rosario BASILE, per chi l'ha conosciuto come Superiore Gerarchico, lascia un luminoso esempio di correttezza formale, di chiarezza di azione di comando, di ordinata precisione nell'esplicare il lavoro quotidiano, di elevata qualità dei provvedimenti emessi. Per coloro che hanno avuto il privilegio della sua amicizia e confidenza lascia il ricordo di una grande signorilità nel tratto, di una sentita disponibilità nei rapporti umani, oltre alla ricchezza di una vasta e profonda cultura umanistica e medica, coniugata ad una felice facilità e proprietà di espressione scritta e orale.

Con profonda partecipazione umana dò il mio addio all'amico e segnalo ai colleghi la scomparsa di un medico e Ufficiale che ha onorato il servizio. Alla Signora Anna Maria DE MICHELIS, ai figli Giovanna, Paolo e Monica le condoglianze della Sanità Militare.

**Sebastiano LICCIARDELLO**



## GIORNALE DI MEDICINA MILITARE

Periodico bimestrale  
delle Forze Armate Italiane  
a cura della Direzione Generale  
della Sanità Militare

Anno 144° - n. 4  
Luglio-Agosto 1994

### Direttore responsabile

Ten. Gen. C.S.A. Pasquale Collarile

### Vice direttori

Ten. Gen.me. Mario Di Martino

Amm. Isp. (MD) Sergio Fontanesi

Magg. Gen. C.S.A. Antonio Tricarico

### Consiglio di redazione

Ten. Gen. medico

Domenico Mario Monaco

(Redattore Capo)

Magg. Gen.me. Claudio De Santis

C.A. (MD) Cesare Musiari

C.A. (MD) Vincenzo Martines

Magg. Gen. C.S.A. Manlio Carboni

Col. C.S.A. Ottavio Sarlo

### Capo Ufficio Redazione

Ten. Col.me. Aristide Maltecca

### Segreteria

Mar. Magg. Cesare Conforti

Maria Chiara Rocchi

Francesca Amato

### Direzione e Redazione

Via S. Stefano Rotondo, 4 - 00184 Roma

Tel. 4735/7939

Tel. int. Policlinico Mil. "Celio" n. 6317

### Amministrazione

Ufficio Amministrazioni Speciali

del Ministero Difesa

Via Marsala, 104 - 00185 Roma

### Stampa

Janusa Editrice - Roma

Via Venezia, 18 - Tel. 486758 - 4824675

### Spedizione

in abbonamento postale

50% Roma

Autorizzazione del Tribunale

di Roma al n. 11687 del Registro

della stampa il 27-7-67

Finito di stampare nel settembre 1994

## SOMMARIO

<b>Di Martino M., Rossetti R., Condò F.: Trapianto allogenico di midollo osseo .....</b>	Pag. 372
<b>Rossetti R., Di Martino M., Condò F.: Trapianto autologo di midollo osseo .....</b>	" 381
<b>Rossetti R., Salciccia S., Fè F., Condò F.: Compatibilità HLA nei trapianti di midollo osseo .....</b>	" 388
<b>Rossetti R., Salciccia S., Fè F., Mezzabotta M., Condò F., Di Martino M.: Selezione dei donatori per trapianto di midollo osseo .....</b>	" 395
<b>Salciccia S., Fè F., Forbidussi A., Condò F., Rossetti R., Di Martino M.: Realizzazione di una Banca Dati di Donatori di midollo osseo nelle Forze Armate.....</b>	" 405
<b>Rossetti R., Franchi F., Condò F.: Graft versus host disease acuta e cronica .....</b>	" 410
<b>Rossetti R., Durante C.M., Fè F., Condò F.: Complicanze tardive nel trapianto di midollo osseo .....</b>	" 427
<b>Rossetti R., Mezzabotta M., Salciccia S., Condò F.: Graft versus host disease cronica dopo trapianto di midollo osseo .....</b>	" 433
<b>Rossetti R., Salciccia S., Condò F.: Cellule staminali emopoietiche normali e nelle varie patologie di natura neoplastica.....</b>	" 441
<b>Rossetti R., Mezzabotta M., Condò F.: Utilizzazione dei fattori di crescita nei trapianti di midollo osseo .....</b>	" 446
<b>Rossetti R., Mezzabotta M., Condò F., Contreas V.: Determinazione di malattia minima residua dopo trapianto di midollo osseo .....</b>	" 450
<b>Rossetti R., Franchi F., Condò F., Durante C.M.: Un metodo semplice per determinare i progenitori immaturi del sistema emopoietico dopo trattamento in vitro con mafosfamide .....</b>	" 459
<b>Rossetti R., Mezzabotta M., Condò F.: Trapianto di midollo osseo nelle leucemie acute.....</b>	" 461
<b>Rossetti R., Contreas V., Fè F., Salciccia S., Condò F.: Regimi citoriduttivi ad alte dosi di etoposide e trapianto di midollo autologo nel linfoma di Hodgkin e non Hodgkin; dati preliminari.</b>	" 467
<b>Rossetti R., Mezzabotta M., Salciccia S., Condò F.: Trapianto allogenico di midollo osseo nella leucemia mieloide cronica e future opzioni per la riuscita del trapianto di midollo autologo...</b>	" 471



<b>Rossetti R., Franchi F., Forbidussi A., Condò F.: Trapianto autologo di midollo osseo nei linfomi non-bodgkin .....</b>	"	476
<b>Rossetti R., Franchi F., Forbidussi A., Condò F.: Trapianto di midollo osseo nei linfomi di bodgkin.....</b>	"	480
<b>Rossetti R., Mezzabotta M., Forbidussi A., Franchi F., Condò F.: Trapianto di midollo osseo nelle malattie congenite .....</b>	"	484
<b>De Santis C.: LA PENNA A ZONZO.....</b>	"	491
<b>RECENSIONI DI LIBRI .....</b>	"	492
<b>RECENSIONI DA RIVISTE E GIORNALI .....</b>	"	493
<b>SOMMARI DI RIVISTE MEDICO-MILITARI (a cura di D.M. Monaco) .....</b>	"	496
<b>NOTIZIARIO:</b>		
<b>Congressi.....</b>	"	499
<b>Notizie tecnico-scientifiche</b>		
<b>Grasso S.: L'alitosi: un problema di sempre .....</b>	"	509

ERRATA CORRIGE: Nel numero 3/1994 a pag. 319 è stato omesso il nome della Dottoressa SABRINA IGNAGNI, dell'Istituto di Clinica Oculistica dell'Università di Perugia, tra gli Autori del lavoro "La dacrioscintigrafia nello studio della funzionalità lacrimale".

## INTRODUZIONE

Il trapianto di midollo osseo è una metodica all'avanguardia che si è imposta all'attenzione del mondo scientifico per la terapia elettiva di alcune patologie ematologiche e neoplastiche, nonché per il trattamento di individui esposti a elevati livelli di radiazioni ionizzanti, soprattutto in relazione alle esperienze motivate dopo il disastro nucleare di Chernobyl.

Il successo del trapianto è però legato, come è noto, alla stretta compatibilità immunologica tra donatore e ricevente, evento peraltro piuttosto raro a verificarsi.

Da ciò la necessità di poter disporre di un elevato numero di donatori e quindi l'opportunità di costituire Registri di donatori o Banche Dati già a livello internazionale e più recentemente nel nostro Paese.

La Sanità Militare dell'Esercito, che già da tempo annoverava tra le sue iniziative la realizzazione di una Banca Dati per donatori di midollo osseo nell'ambito delle Forze Armate, vede ora tale progetto prossimo all'attuazione. Ciò grazie soprattutto alla collaborazione da tempo in atto tra la Cattedra di Clinica Chirurgica della II Università di Roma "Tor Vergata", diretta dal Prof. Carlo CASCIANI, e il Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito, diretto dal Col.me. Franco CONDÒ. In queste Istituzioni infatti

verrà costituita tale Banca dati insieme al relativo laboratorio di tipizzazione HLA.

Un contributo al successo di siffatta iniziativa è atteso dall'impegno del personale della Sanità Militare che opera negli Enti e Reparti sul territorio e in particolare dall'adesione al progetto da parte di altri organismi come la Polizia di Stato, i Vigili del Fuoco ecc.

Ma oltre alla realizzazione di questi programmi, la Sanità dell'Esercito si propone di intervenire anche sulla donazione vera e propria e sull'effettuazione del trapianto stesso di midollo osseo.

In merito appare degno di menzione il contributo dato lo scorso anno dal Cap.me Roberto ROSSETTI, il quale ha effettuato un autotrapianto di midollo osseo presso il Policlinico Militare di Roma.

Grazie alle esperienze da lui acquisite presso Istituti statunitensi altamente specializzati, siamo legittimati ad ipotizzare e ad auspicare un Centro per trapianti di midollo osseo da realizzare, in tempi non lontani, anche nell'ambito di una delle nostre strutture sanitarie.

Il Capo del Corpo  
Ten. Gen.me. M. DI MARTINO



## TRAPIANTO ALLOGENICO DI MIDOLLO OSSEO

**Ten. Gen.me. Mario Di Martino\*   Cap.me. Roberto Rossetti\*\*   Col.me. Franco Condò\*\*\***

Da molti decenni il trapianto di midollo osseo (BMT) è al centro dell'interesse degli ematologi.

Il primo lavoro risale addirittura al 1938, quando a una donna con aplasia midollare indotta dall'oro fu somministrato per via endovenosa il midollo osseo di un fratello con identico gruppo sanguigno: la paziente morì 5 giorni dopo (1).

L'osservazione che la somministrazione di m.o. proteggeva gli animali contro dosi di radiazioni altrimenti letali suggerì di trattare pazienti affetti da emopatie maligne con alte dosi di radiazioni e chemioterapici prima dell'infusione del m.o..

Nel 1968 si ottenne il primo vero successo nel campo del BMT su di un bambino affetto da immunodeficienza severa combinata.

Nonostante che tra il 1969 e il 1975 i pazienti sottoposti a BMT fossero generalmente affetti da leucemia acuta che non avevano risposto alla terapia convenzionale, o pazienti con anemia aplastica già trattati con androgeni e glucocorticoidi e notevolmente trasfusi, per la prima volta si ottennero delle significative percentuali di guarigione.

Dal 1975 si è iniziato a sottoporre a BMT anche pazienti all'esordio della malattia. Il numero dei centri dove si effettuano BMT è notevolmente aumentato tanto che alla fine del 1985 più di 10.000 pazienti sono stati trattati con BMT ricevuto da donatore allogenico (= individuo non consanguineo) o singenico (= gemello monozigote). Durante gli ultimi 8 anni sono stati effettuati anche 5.000 trapianti di m.o. autologo (ABMT) all'anno.

Recentemente i trapianti di m.o. hanno suscitato l'attenzione dei mass-media a seguito del disastro nucleare di Chernobyl.

Tuttavia l'impatto terapeutico del BMT in quel contesto fu più limitato di quanto non si creda.

### ASPETTI GENERALI

Le possibilità di un paziente di essere geneticamente correlato con un donatore della stessa famiglia sono di una su quattro. Dato l'alto livello di polimorfismo del sistema maggiore di istocompatibilità, le possibilità di trovare un donatore compatibile fra tutti i donatori volontari registrati nelle varie associazioni mondiali e collegate con un sistema computerizzato sono di 1 : 100.000.

### PREPARAZIONE AL BMT

La preparazione al BMT è caratterizzata da un trattamento immunosoppressivo molto aggressivo del ricevente.

Questo tipo di trattamento consiste in alte dosi di chemioterapici e nella maggior parte delle emopatie maligne anche nella total body irradiation (TBI). La terapia più largamente utilizzata comprende ciclofosfamide od etoposide o citosinoarabinoside ed ovviamente TBI (fig. 1).

Vengono, inoltre, spesso usate combinazioni di chemioterapici. Ad esempio prima di ABMT per una linfopatia maligna viene somministrata un'associazione di etoposide, ciclofosfamide e carmustina ad alte dosi.

L'associazione tra busulfano e ciclofosfamide ha mostrato risultati incoraggianti nel trattamento della leucemia. La maggior parte dei pazienti affetti da anemia aplastica vengono preparati al BMT con alte dosi di ciclofosfamide da sola o in combinazione con il busulfano (2).

(\*) Comando del Corpo di Sanità dell'Esercito.

(\*\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.



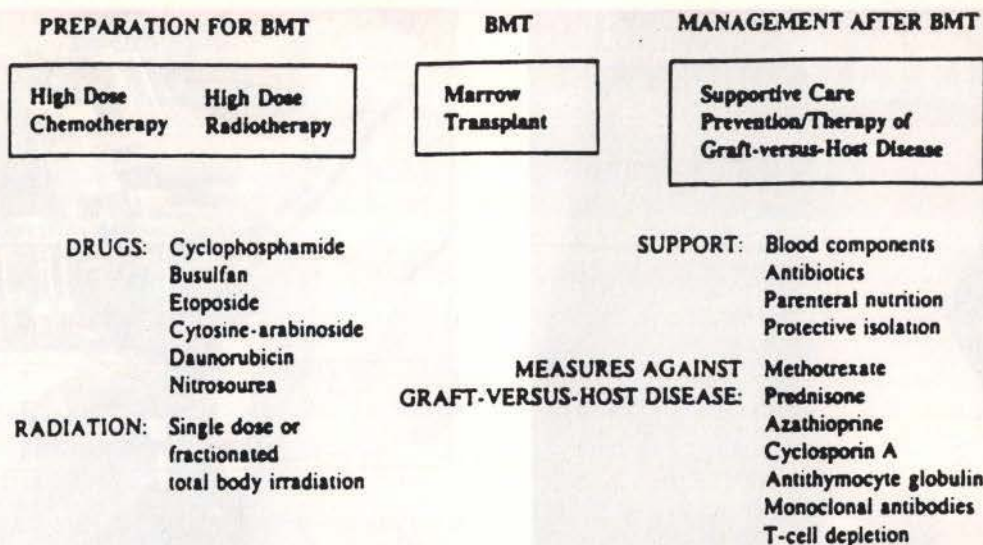


Fig. 1 – The three principal phases of marrow transplantation (BMT) beginning with the preparatory phase followed by the actual transplantation procedure and management during the posttransplant phase. Usually, total-body irradiation is combined with one or two drugs which are administered at high doses. Alternatively, multiple drugs are combined in preparatory regimens not containing irradiation

## BMT

In caso di BMT allogenico, il m.o. è ottenuto dal donatore in anestesia o totale o spinale dalla cresta iliaca (fig. 2-3-4).

Dopo un trattamento particolare il m.o. viene somministrato per via endovenosa al ricevente (fig. 5). Se il gruppo sanguigno ABO non è il medesimo tra donatore e ricevente, le emazie vengono rimosse o attraverso centrifugazione o con tecniche più sofisticate.

Per quanto riguarda il donatore non si sono osser-



Fig. 2 – Trapianto allogenico di midollo osseo.



Fig. 3 – Trapianto allogenico di midollo osseo.

vate conseguenze di rilievo e possiamo, quindi, affermare che non corre alcun tipo di rischio. Nel caso invece di ABMT, il m.o. viene prelevato quando il paziente è in remissione completa (CR1) nel caso delle leucemie o quando il midollo non appare coinvolto dalla malattia nel caso delle linfopatie o di altre neoplasie solide.

Va sottolineata l'importanza del "purgino", cioè di quelle metodiche che permettono di purificare il m.o. dalla presenza di eventuali cellule maligne. A tutt'oggi esistono differenti metodiche per effettua-





Fig. 4 – Trapianto allogenico di midollo osseo.

re il “purgino”, che utilizzano gli anticorpi monoclonali o alcuni farmaci antineoplastici o sostanze di differente natura. Dopo il “purgino” il m.o. viene diluito con sostanze crioprotettive, come il dimetilsulfoxide e quindi congelato a temperatura tra  $-80^{\circ}$  e  $-196^{\circ}\text{C}$ .

Al momento dell'impiego il midollo viene rapidamente scongelato e quindi somministrato per via endovenosa al ricevente. Le procedure sopra elencate sono tollerate molto bene da tutti i pazienti sottoposti ai diversi tipi di BMT (allogenico, singenico, autologo).

Tuttavia, poiché questa fase è preceduta dalla somministrazione di alte dosi di chemioterapici e dalla TBI, successivamente si osserva un periodo variabile di severa aplasia midollare. Dopo circa 2 settimane si possono riscontrare nel midollo alcuni aggregati di cellule emopoietiche. La maggior parte di queste consiste in cellule eritroidi, granulocitarie



Fig. 5 – Trapianto allogenico di midollo osseo.

e colonie di cellule emopoietiche indifferenziate.

Se il trapianto ha successo la cellularità midollare aumenta progressivamente. L'eventuale insuccesso, oggi, può essere previsto abbastanza precocemente dall'analisi dei cromosomi, degli antigeni, degli isoenzimi delle emazie e dei leucociti, o dagli studi sul DNA.

La maggior parte di questi pazienti, infatti, mostra dei fenomeni che vanno sotto il nome di “chimera” (2) (fig. 6).

Con l'uso di alcune tecniche (= PCR) si può notare che, contrariamente alle aspettative, non tutti gli elementi cellulari appartengono al donatore, ma persistono alcuni elementi del ricevente (fig. 7).

I macrofagi alveolari e le cellule del Kupffer assumono le caratteristiche delle medesime cellule del donatore, a riprova del fatto che esse vengono prodotte dal m.o.



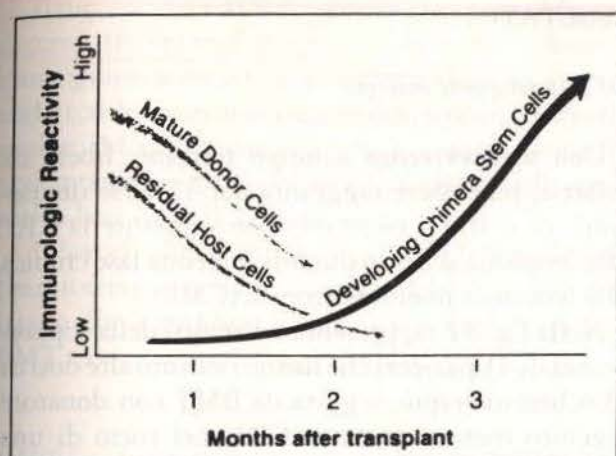


Fig. 6 – Immunological reactivity following marrow transplantation. Adapted with permission from (1).

## DECORSO POST TRAPIANTO

Durante la fase aplastica, che può durare dalle due alle sei settimane, i pazienti sono soggetti ad infezioni batteriche o fungine, una condizione che richiede una terapia a base di antibiotici a largo spettro, farmaci antifungini ed occasionalmente trasfusioni granulocitarie.

La nutrizione parenterale è largamente utilizzata in quanto i pazienti vengono sottoposti, prima del trapianto, a TBI che provoca delle mucositi piuttosto severe. Solitamente è interessata la mucosa orale, ma talvolta anche altre parti della mucosa intestinale.

## USO CLINICO DEL BMT

Il BMT viene utilizzato per una grande varietà di malattie, neoplastiche e non, inerenti a disordini ematologici o metabolici (tab. 1).

Fino ad oggi la maggior parte dei pazienti sottoposti a BMT erano affetti da leucemia acuta, anemia aplastica, talassemia maior, o immunodeficienza severa combinata.

Il ruolo del BMT in queste malattie è ormai ben definito. Non altrettanto approfondita è l'esperienza sull'uso del BMT per le sindromi mielodisplatiche, i linfomi, il mieloma multiplo, l'anemia di Fanconi

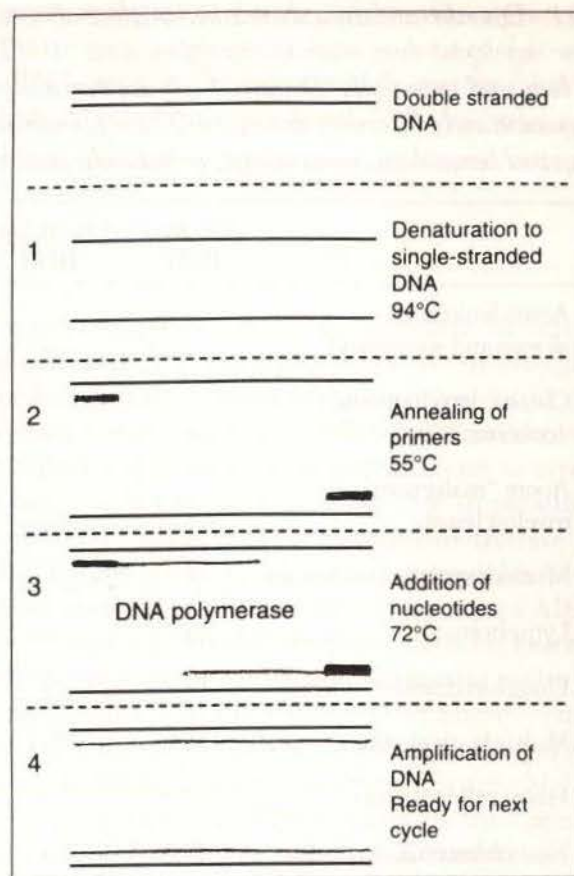


Fig. 7 – Principle of PCR amplification. Doublestranded DNA is denatured at 94°C. Specific oligonucleotide primers anneal at the second-stage temperature, usually between 50-60 °C. The temperature is then raised to 72 °C, the optimum temperature for DNA polymerization. The cycle is then repeated; the final amount of DNA is  $x2^n$ , where  $n$  is the number of cycles performed.

e la sindrome Wiskott-Aldrich.

Nella tabella 1 si può notare come in alcuni centri si sia utilizzato il BMT anche in malattie più rare. Per alcune di queste il BMT rappresenta l'unica possibilità di terapia, come ad esempio per la mielosclerosi acuta maligna e per l'osteopetrosi. La maggior parte di circa 5.000 pazienti sottoposti ad ABMT erano affetti da linfoma, morbo di Hodgkin o anche da leucemia acuta. Con ABMT sono state trattate anche molte centinaia di pazienti affetti da neoplasie solide, anche se in questo campo un completo successo terapeutico è stato ottenuto finora solo nella cura del neuroblastoma e del glioblastoma.



Table 1—Disorders and clinical conditions in which allogeneic and/or autologous bone marrow transplantation (BMT) have been used successfully. Diseases 1-10 are hematologic malignancies and solid tumors; diseases 11-22 are of hereditary or acquired hematologic, immunologic, or metabolic nature

	Allogeneic BMT	Autologous BMT
1. Acute leukemia ( <i>de novo</i> and secondary)	+	+
2. Chronic myelogenous leukemia	+	—
3. Acute "malignant" myelosclerosis	+	—
4. Myelodysplastic syndromes	+	—
5. Lymphoma	(+)	+
6. Hodgkin disease	(+)	+
7. Multiple myeloma	+	(+)
8. Hairy cell leukemia	+	—
9. Neuroblastoma	(+)	+
10. Glioblastoma	—	+
11. Aplastic anemia	+	—
12. Fanconi anemia	+	—
13. Severe hemoglobinopathies and thalassemia	+	—
14. Congenital pure red cell aplasia	+	—
15. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	+	—
16. Severe combined immunodeficiency	+	—
17. Osteopetrosis	+	—
18. Wiskott-Aldrich syndrome	+	—
19. Congenital leukocyte dysfunction syndromes	+	—
20. Hereditary storage disorders	+	—
21. Glanzmann and thrombasthenia	+	—
22. Radiation accidents	(+)	—

## RISULTATI

### BMT in emopatie maligne

Una sopravvivenza a lungo termine, libera da malattia, può essere raggiunta nel 45-75% dei pazienti, se il BMT viene effettuato durante la CR1 della leucemia acuta, o durante la prima fase cronica della leucemia mieloide cronica (CML).

Nella fig. 8 è rappresentata l'analisi della sopravvivenza di 41 pazienti che hanno ricevuto alte dosi di radiochemioterapia, seguita da BMT con donatore singenico mentre erano in CR1, nel corso di una leucemia linfatica acuta (LLA) ad alto rischio. Se il BMT è eseguito dopo CR1, spesso si osserva una ricaduta della leucemia acuta o, nel caso della CML, la sopravvivenza diminuisce in maniera considerevole. I pazienti in CR2 o in una fase accelerata della CML hanno il 20-45% di possibilità di raggiungere la guarigione e non più del 5-25% dei pazienti in stadio avanzato hanno possibilità di guarigione. In generale i migliori risultati sono ottenuti in pazienti giovani, ma buoni risultati si possono anche ottenere in pazienti più anziani. In un recente studio, infatti, è stato dimostrato che si ottengono i medesimi risultati con il BMT sia nei bambini che negli adulti affetti da leucemia acuta.

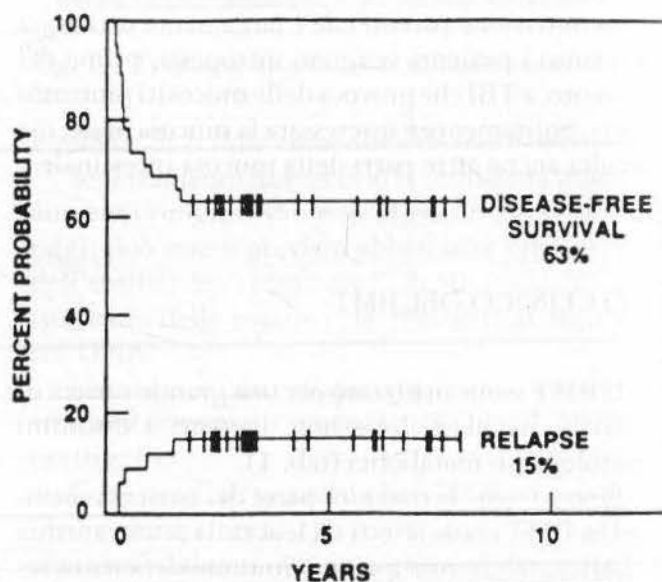


Fig. 8—Disease-free survival and relapse rate of 41 patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia transplanted during first complete remission. Fully histocompatible siblings served as marrow donors. (Adapted from Blume, Forman, Synder, et al.).

Il successo del BMT dipende in gran parte dal grado di compatibilità tra il donatore e il ricevente. I donatori consanguinei sono ovviamente quelli di scelta, tuttavia anche con donatori non consanguinei si ottengono buoni risultati. Meno il donatore è genotipicamente identico al ricevente tanto maggiore sarà l'incidenza della graft-versus-host (GVH) acuta o cronica.

I lavori che comparano il BMT con la sola chemioterapia nella leucemia mieloide acuta, mostrano che i migliori risultati si ottengono con il BMT (3).

### *BMT in altre malattie*

Il BMT è stato molto studiato anche come trattamento dell'anemia aplastica. Se il BMT viene effettuato con donatore consanguineo istocompatibile, appena confermata la diagnosi, e se il paziente non è stato trasfuso e quindi non è sensibilizzato, si possono ottenere successi fino all'85% dei casi.

Questa percentuale crolla sino al 45% se il paziente è stato sensibilizzato attraverso trasfusioni prima del BMT. La figura 9 illustra l'importanza di rinviare il più possibile la trasfusione di sangue e di procedere al più presto al BMT. Ovviamente la decisione che il BMT sia il trattamento di scelta dipende unicamente dalla disponibilità di un donatore compatibile e dall'età del paziente. Infatti si è notata una piccola differenza nei successi del BMT come terapia per la

anemia aplastica severa nei bambini e negli adolescenti, rispetto agli adulti di età superiore ai 40 anni. Il BMT, inoltre, ha permesso di guarire bambini affetti da talassemia maior nel 75% dei casi.

### *ABMT*

Questo tipo di procedura permette di trattare pazienti affetti ad esempio da morbo di Hodgkin, con dosi di radio o chemioterapia mieloablativa. Se il paziente viene sottoposto a tale terapia precocemente, subito dopo il successo ottenuto con la terapia convenzionale abbiamo dal 40 al 65% di possibilità di successo. All'opposto i tentativi di trattare con ABMT stadi avanzati di CML non hanno dato risultati incoraggianti. Tuttavia se consideriamo l'ABMT come terapia di consolidamento appena raggiunta la remissione completa, i risultati appaiono molto più incoraggianti. Circa il 30-60% dei pazienti trattati durante CR1 o CR2 presentano un periodo di 6 anni libero da malattia. Non è ancora del tutto chiaro se il "purging" del m.o. offra dei vantaggi sulla percentuale di recidive. Tra i tumori solidi trattati con alte dosi di chemioterapia e ABMT, si sono ottenuti i migliori risultati nel neuroblastoma e nel glioblastoma.

Viceversa con altri tumori (polmone, mammella, colon) i risultati sono tutt'altro che soddisfacenti.

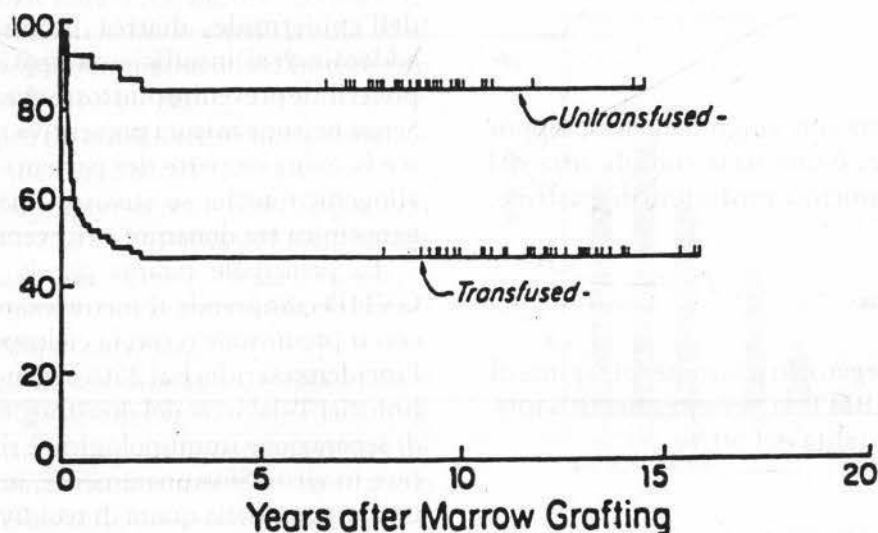


Fig. 9 – Survival of 38 untransfused and 80 transfused patients with aplastic anemia who underwent allogeneic marrow grafting after conditioning with cyclophosphamide. (Adapted from Storb, Thomas, Budener, et al.).



## COMPLICANZE

### *Infezioni*

Durante il primo mese dopo il BMT, a causa della severa aplasia midollare, l'incidenza di infezioni batteriche e fungine è piuttosto alta e richiede una terapia antibiotica a largo spettro in associazione con farmaci antifungini. In questa fase è molto frequente l'infezione da herpes-simplex.

Durante il 2°-3° mese, specialmente quando il paziente presenta GVH, la complicanza più temibile è la polmonite sostenuta da citomegalovirus. La diagnosi viene ottenuta tramite l'impiego di specifici MoAb su materiale ottenuto con broncolavaggio; solo raramente è utile la biopsia polmonare.

Nella maggior parte dei casi queste infezioni da CMV dipendono da una riattivazione del virus latente. I presidi per ridurre e prevenire tale pericolosa infezione consistono nel trasfondere componenti ematici sicuramente CMV negativi e nel somministrare alte dosi di immunoglobuline ai riceventi sieropositivi. Sino ad un recente passato tale infezione polmonare non poteva essere trattata efficacemente.

Finalmente con la terapia combinata con alte dosi di Ig e gancyclovir, un nuovo farmaco antivirale, si ottengono dei successi nel 70% dei casi. Una tipica infezione, molti mesi o addirittura qualche anno dopo il BMT, è sostenuta dal virus della varicella o da batteri gram+ in pazienti affetti però da GVH.

### *Sanguinamento*

La trombocitopenia con sanguinamento, seppur non molto frequente, è una seria complicanza del BMT, che richiede numerose trasfusioni di piastrine.

### *Malattia veno-occlusiva*

Tale malattia del fegato, in relazione col regime di condizionamento al BMT, si presenta nel 20-40% dei casi, con una mortalità del 50%.

### *Cataratte*

Questa complicanza, secondaria al TBI, è note-

volmente ridotta dall'utilizzazione dei regimi frazionati (FTBI) o ultrafrazionati (HFTBI).

### *Leucoencefalopatia*

Si osserva frequentemente nei pazienti con leucemia che coinvolge anche il sistema nervoso centrale.

### *Disordini endocrini*

Le disfunzioni endocrine più frequenti sono rappresentate dall'ipotiroidismo, dall'infertilità e dal ritardo della crescita.

### *Graft-versus-host-disease*

La GVHD, una reazione immunologica dei linfociti T del donatore contro i tessuti del ricevente, può essere acuta o cronica.

#### *GVHD acuta*

Viene osservata durante i primi 100 giorni dopo il BMT e coinvolge principalmente la cute, l'intestino, il fegato.

Dal punto di vista clinico può variare da una forma benigna, che si presenta con un rush cutaneo non molto intenso, alterazioni della funzionalità epatica e dolori addominali, a una forma estremamente severa, spesso fatale, caratterizzata da lisi dell'epidermide, diarrea profusa, nausea, dolori addominali e insufficienza epatica. Ovviamente è preferibile prevenire piuttosto che trattare la GVHD. Senza nessuna misura preventiva tale malattia colpisce la maggior parte dei pazienti sottoposti a BMT allogenico anche se sussiste una perfetta identità genotipica tra donatore e ricevente.

La principale terapia per la prevenzione della GVHD comprende il metotrexate in associazione o con il prednisone o con la ciclosporina. In tal modo l'incidenza si riduce al 25% o meno. La rimozione dei linfociti T dal m.o. del donatore, utilizzando metodi di separazione immunologica, è risultata molto efficace in vitro. Sfortunatamente, in vivo, ha portato a un aumento della quota di recidiva della malattia di base. Ciò è dovuto al fatto che eventuali cellule leucemiche ancora presenti sono distrutte dai linfociti presenti nel midollo del donatore (5).

### GVHD cronica

Questa sindrome coinvolge gli stessi organi della forma acuta e più frequentemente gli occhi, la mucosa orale, i polmoni e il sistema muscolo scheletrico. Il decorso è piuttosto variabile: si va da una forma con secchezza della congiuntiva e alterazioni epatiche subcliniche sino a giungere a forme più debilitanti con frequenti complicazioni batteriche. La GVHD cronica può anche presentarsi come una miastenia grave. Per molti aspetti questa forma cronica è assimilabile alle malattie autoimmuni quali il LES o la sclerodermia. Il trattamento consiste nell'utilizzo di volta in volta di cortisonici, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamide, usati singolarmente o in associazione.

### STRATEGIA TERAPEUTICA

All'inizio il BMT era utilizzato solo in casi estremi. La decisione di procedere al BMT può essere particolarmente difficile per le serie complicanze che ad esso seguono, come la GVHD o la polmonite interstiziale (CMV), che conducono ancora a una mortalità del 25% dei casi, nonostante l'esperienza di molti centri di trapianti. Considerando che la sopravvivenza con chemioterapia da sola è del 25% e circa del 50% in associazione con il BMT allogenico in pazienti leucemici in CR1, appare evidente come quest'ultima sia la terapia di scelta (fig. 10).

Un altro punto di vista è che il 20% dei pazienti può essere trattato con chemioterapia da sola ed il restante 30% può essere curato, se il BMT è differito fino al primo segnale di recidiva.

Tuttavia gli studi fin qui effettuati non permettono di giungere a tale conclusione.

La decisione di intraprendere un BMT in pazienti adulti con LLA, che è ad alto rischio per una precoce recidiva se trattata con la sola chemioterapia, è ragionevole, soprattutto in vista della possibilità di ottenere un 50-65% di successi.

Persino la migliore chemioterapia messa a punto non supera il 35-40% di sopravvivenza e solo il 20% dei pazienti ad alto rischio ottengono una remissione. Visti questi scarsi risultati ottenuti con la sola chemioterapia, è relativamente semplice decidere di avviare al BMT tutti i bambini ed adulti con leucemia acuta che sono in CR2. Il BMT allogenico permette un successo del 20-45% dei pazienti in CR1 o nelle

fasi precoci di recidiva.

I pazienti con CML che hanno un donatore compatibile sono, ovviamente, candidati al BMT durante la fase cronica o durante la fase accelerata ed occasionalmente anche durante la fase blastica. Nel caso dell'anemia aplastica, se sussiste la disponibilità di un donatore compatibile la scelta è obbligata.

Il ricorso all'ABMT nei linfomi ad alto grado è ragionevole, presentando tale procedura una bassa incidenza di mortalità ed una buona risposta in termini di sopravvivenza (60%).

### SVILUPPI FUTURI

I risultati ottenuti, le ricerche cliniche e sperimentali ancora in corso suggeriscono che il BMT diverrà la terapia di maggior successo e quindi la più utilizzata durante i prossimi anni.

I campi di ricerca concernenti il BMT sono molto ampi e coinvolgono tecniche di biologia molecolare, purificazione delle cellule staminali, metodi immunologici e farmacologici volti a prevenire la GVHD, sviluppo di farmaci per eradicare infezioni virali, approfondimento delle conoscenze sui fattori di accrescimento emopoietici.

Quando in tutti questi campi di ricerca si saranno

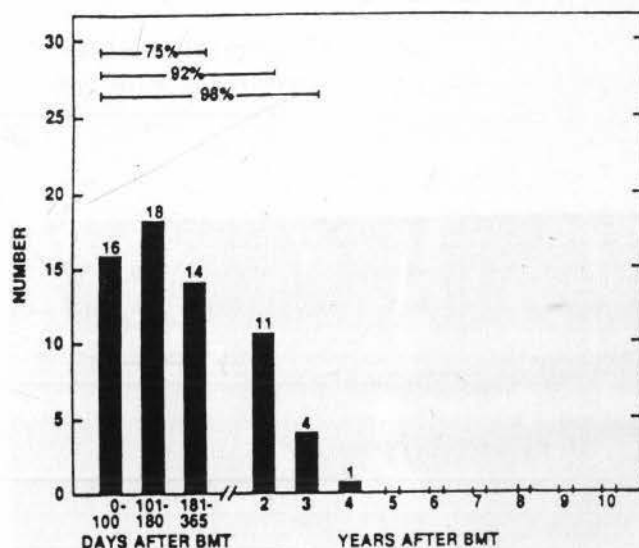


Fig. 10 – Time span between marrow transplantation and relapse in 64 out of 252 patients treated with myeloablative therapy followed by allogeneic transplantation for acute leukemia.



ottenuti dei consistenti progressi, allora il BMT diverrà una terapia efficace e sicura, applicabile ad una larga varietà di malattie ematologiche e non.

**Riassunto.** — I maggiori progressi nella ricerca clinica e sperimentale negli ultimi anni sono stati fatti proprio nel campo dei trapianti di midollo osseo.

In questo lavoro gli Autori descrivono la storia, gli aspetti tecnici, le complicanze e i risultati ottenuti con questo tipo di approccio terapeutico.

**Résumé.** — Les plus grands progrès dans la recherche clinique et expérimentale dans les dernières années ont été faits réellement dans la sphère des transplantations de moelle osseuse.

Dans cette œuvre les Auteurs décrivent l'histoire, les aspects techniques, les complications et les résultats obtenus avec ce modèle d'approche thérapeutique.

**Summary.** — Major progress in experimental and clinical research has made BMT a highly effective therapy for a variety of malignant and non malignant diseases. BMT from histocompatible donors is now the therapy of choice for some of these disorders.

We review the history, technical approach, complications and the results achievable with this therapeutic approach.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Osgood E. et al.: «Aplastic anemia treated with daily transfusion and intravenous marrow: case report». *Ann. Intern. Med.* 13, 357, 1939;
- 2) Storb R. et al.: «BMT for aplastic anemia». *Semin. Hematol.* 221, 27, 1984;
- 3) Champlin R.E. et al.: «Treatment of AML». *Ann. Intern. Med.* 102, 285, 1985;
- 4) Seeger R.C. et al.: «ABMT». Edito da K.A. Dicke, university of Texas, 1987;
- 5) Weiden P.L. et al.: «Antileukemic effect of GVHD in human recipients of allogenic marrow graft». *N. Engl. J. Med.* 300, 1068, 1979.





## TRAPIANTO AUTOLOGO DI MIDOLLO OSSEO

Cap.me. Roberto Rossetti\*\* Ten. Gen.me. Mario Di Martino\* Col.me. Franco Condò\*\*\*

Il trapianto di midollo osseo autologo (ABMT) si è sviluppato a seguito del successo ottenuto dal trapianto di midollo allogenico (BMT).

Il primo lavoro di un certo rilievo risale al 1950. Questo lavoro, che riporta circa 50 casi, stabilì in maniera drastica che l'ABMT non permetteva di migliorare i risultati già ottenuti con le terapie tradizionali (1).

Nonostante ciò, a seguito dell'incoraggiante successo ottenuto con il BMT, si è riaperto un certo interesse intorno all'ABMT. Con il ricorso all'ABMT, ovviamente non è più necessario trovare un donatore compatibile (ricordiamo che la possibilità di trovare un donatore genotipicamente identico è di 1:4 all'interno di una famiglia e di 1:100.000 al di fuori di essa).

L'ABMT rimuove anche la necessità di ottenere, prima del trapianto, una immunosoppressione, così che la terapia antitumorale può essere basata su di una ottimale combinazione di chemioterapici.

Finalmente non si assiste più alla Graft-Versus-Host-Disease (GVHD), che invece resta la fonte maggiore di mortalità nei BMT. Per tali motivi l'ABMT può essere effettuato su un gruppo più vasto di pazienti rispetto al BMT (Tab. 1).

Le cause di insuccesso dell'ABMT e la sua incidenza sulla qualità di vita dei pazienti sono riportate nelle Tab. 2 e 3.

Vi sono, tuttavia, alcuni aspetti da considerare. Il più ovvio è che quando si preleva il midollo osseo (m.o.) (Fig. 1), questo dovrebbe essere privo di cellule tumorali.

Inoltre il tumore da trattare deve mostrare un certo grado di risposta dose dipendente agli agenti terapeutici così che a più alte dosi di farmaco corrisponda un più alto numero di cellule tumorali uccise.

Tabella 1 - *Clinical use of autologous bone marrow transplantation*

Disease/Condition	Autologous BMT
1. Acute leukemia (lymphoblastic; myeloblastic)	+
2. Chronic myelogenous leukemia	(+)
3. Non-Hodgkin's lymphoma	+
4. Hodgkin's disease	+
5. Multiple myeloma	+
6. Neuroblastoma	+
7. Selected solid tumors (breast ca, ovarian ca, testicular ca)	+



Fig. 1 - Trapianto autologo di midollo osseo.

(\*) Comando del Corpo di Sanità dell'Esercito.

(\*\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.



Tabella 2 – SUMC BMT Program

Autologous Bone Marrow Transplantation 12/87 – 6/92 (n = 308)	
Causes for Treatment Failure	
Relapse of the underlying disease	68 (22.1%)
Veno-occlusive disease	11 ( 3.6%)
Sepsis or other infection	5 ( 1.6%)
Diffuse alveolar hemorrhage	4 ( 1.3%)
Graft failure (early or late)	4 ( 1.3%)
Multi-organ failure	3 ( 1.0%)
Cardiac Failure	3 ( 1.0%)
Interstitial Pneumonia	3 ( 1.0%)
Bleeding	1 ( 0.3%)
Pemphigus	1 ( 0.3%)
New malignancy	1 ( 0.3%)
<i>Summary:</i>	
Patients alive without evidence of disease	204 (66.2%)
Failure due to recurrent disease	68 (22.1%)
Death due to other causes (see above)	36 (11.7%)

Come dimostra la Tab. 4, non sempre la massima dose tollerante varia con l'uso o meno dell'ABMT.

Studi sperimentali su animali mostravano, in maniera definitiva, che l'unica protezione da una irradiazione totale (TBI) è data dalla successiva reinfusione del m.o. autologo (fig. 2).

Molti altri studi suggerirono le medesime conclusioni anche sull'uomo.

Attualmente l'interesse per l'ABMT viene dagli studi effettuati presso il National Cancer Institute nei pazienti con linfoma, dove, Appelbauman e colleghi dimostrarono che una recidiva del linfoma di Burkitt poteva essere curata con alte dosi di antiblastici (2). Da questi studi si è finalmente compresa la reale consistenza dell'ABMT tanto che lo si è utilizzato in altre patologie, ematologiche e non.

#### ASPETTI TECNICI

Vi sono alcuni aspetti che caratterizzano l'ABMT rispetto al BMT. Il primo, e più importante, è che in

questo caso il m.o. deve essere conservato per un tempo più o meno lungo. Infatti, poiché il donatore ed il ricevente sono la stessa persona, e, poiché il secondo necessita di una terapia mieloablativa, il m.o. non deve essere somministrato sino a che tutti i farmaci utilizzati non siano stati escreti o metabolizzati.

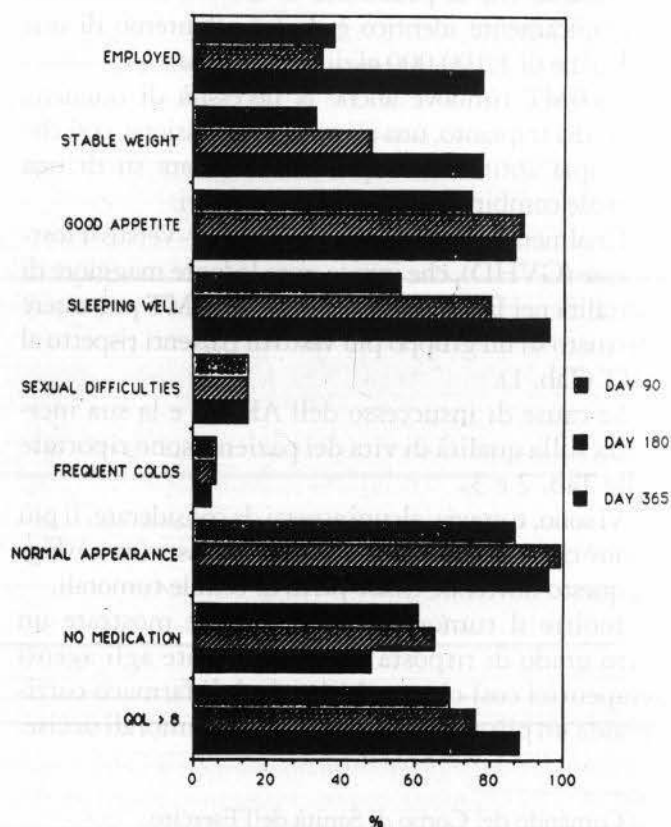
Il periodo tra il prelievo e la reinfusione del m.o. può variare.

Occasionalmente l'intervallo di tempo può essere di qualche anno quando il m.o. viene prelevato in un periodo di remissione e riutilizzato durante la successiva recidiva.

Il m.o. deve essere conservato a temperature molto basse dopo essere stato miscelato con sostanze criopreservanti. La temperatura varia da  $-80^{\circ}\text{C}$  a  $-196^{\circ}\text{C}$  (azoto liquido).

Un punto cruciale è proprio la criopreservazione. La cellula staminale pluripotente, infatti, deve essere protetta dai danni provocati dal congelamento. Le sostanze crioprotettive sono agenti come il glicerolo o il DMSO.

Tabella 3 – "Quality of Life" After Autologous Bone Marrow Transplantation for Leukemia or Lymphoma (n=58)



N.J.Chao et al. BLOOD 80:825, 1992

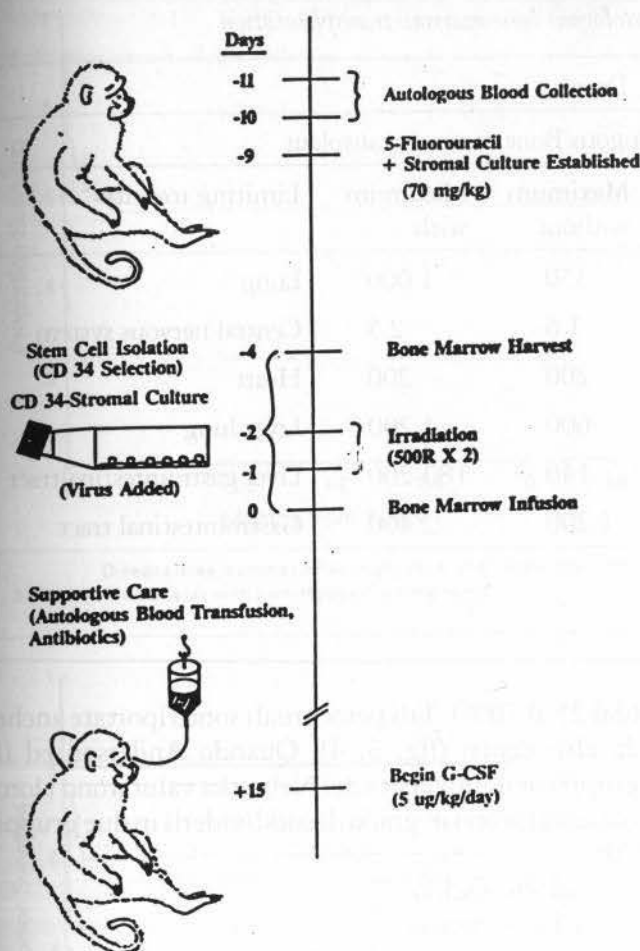


Fig. 2 – Modified primate gene transfer protocol.

Il DMSO è l'agente più utilizzato. È molto importante che il raffreddamento venga eseguito in maniera controllata (= 2° C per minuto). Prima del congelamento le emazie e i granulociti dovrebbero essere rimossi utilizzando o la sedimentazione attraverso il destrano o la centrifugazione dopo aggiunta di ficoll-hypaque. Un altro passaggio delicato è la rimozione delle eventuali cellule neoplastiche che ancora contaminano il m.o. L'insieme di tali procedure va sotto il nome di "purgino".

Il "purgino" deve essere tanto efficace da rimuovere molti logaritmi di cellule tumorali ma nello stesso tempo deve essere così selettivo da non danneggiare in alcun modo le cellule staminali. I risultati di numerosi studi dimostrano che ciò è realmente possibile.

Caratteristica peculiare dell'ABMT è anche la possibilità di utilizzare cellule staminali periferiche.

Nel 1979 Goldman riportò il successo ottenuto in

pazienti con LMC utilizzando cellule staminali periferiche (3).

L'idea di utilizzare cellule staminali periferiche presenta alcuni aspetti interessanti. Le cellule possono essere raccolte attraverso ripetute aferesi e non è necessario nessun tipo di anestesia. Questo è particolarmente utile in quei pazienti dove non è possibile aspirare il m.o., come ad esempio nei pazienti affetti da linfoma dopo radioterapia pelvica.

Le cellule staminali periferiche si possono anche utilizzare quando si sospetta un massivo coinvolgimento midollare come nella malattia di Hodgkin in stadio avanzato o uno stato di fibrosi midollare. È ancora incerto se le cellule tumorali possono circolare liberamente nel sangue periferico e se queste vengono anche raccolte insieme alle cellule staminali. In caso di fallimento del trapianto il luogo della recidiva tumorale è usualmente nelle stesse aree della malattia primitiva lasciando intendere che l'insuccesso è dovuto non tanto alla reinfusione di cellule tumorali quanto piuttosto alla incompleta eradicazione delle stesse.

## RISULTATI

Quali sono, infine, i risultati ottenuti con l'ABMT?

La risposta a questa domanda dipenderà da quale uso ne verrà fatto. Si può infatti ricorrere all'ABMT per diversi motivi:

- 1) per somministrare una dose tale di agenti antineoplastici altrimenti mielotossica;
- 2) per determinare la dose limite (a parte la mielotossicità) di un singolo farmaco;
- 3) come recupero per prevenire la tossicità midollare dopo l'esposizione prolungata alla chemioterapia convenzionale.

Tralasciando i punti 2 e 3 che hanno un interesse unicamente sperimentale e di ricerca, analizziamo i risultati ottenuti con l'ABMT nelle diverse patologie neoplastiche e non.

## LINFOMI

Nel 1970 Appelbaum eseguì un ABMT in 8 pazienti con linfoma, utilizzando il regime di condizionamento tradizionale con ciclofosfamide e TBI. Di questi pazienti uno raggiunse la guarigione, 3 ottennero una remissione



Tabella 4 – Dose escalation studies with autologous bone marrow transplantation

Agent (units)	Dose			
	Autologous Bone marrow transplant			
	Conventional	Maximum without	Maximum with	Limiting toxicity
Total body irradiation (rads) <sup>10 11</sup>	150	350	1.000°	Lung
Mechlorethamine HCl (mg/kg) <sup>12</sup>	0.4	1.6	2.5	Central nervous system
Cyclophosphamide (mg/kg) <sup>13 14</sup>	50	200	200	Heart
Carmustine (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>15</sup>	200	600	1.200	Liver lung
Melphaian (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>16</sup>	35	140	180-200	Liver gastrointestinal tract
Etoposide (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>17</sup>	360	1.200	2.400	Gastrointestinal tract
°Maximum of 1.400 rads in spont tractions finctudes stomatitis				

completa. Questi dati hanno fornito un notevole impulso per seguire la BMT in numerosi centri trapiantologici. Diversi gruppi come il Dana Farber Cancer Center (Boston), l'University of Nebraska, hanno riportato eccellenti percentuali di sopravvivenza e di guarigione nei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule recidivante (4). Attualmente possiamo affermare che la strategia migliore consista nell'individuare pazienti con fattori di rischio per una recidiva e, dopo aver raggiunto una remissione completa, eseguire l'ABMT con lo scopo di ottenere la guarigione definitiva.

#### MORBO DI HODGKIN

L'ABMT in questa patologia trova una larga applicazione in quei pazienti in cui non si è ottenuto un successo con la chemioterapia convenzionale. Prima dell'avvento dell'ABMT i pazienti non-responder venivano trattati con uno schema di polichemioterapia, il MOPP. I pazienti che resistevano anche a questo regime venivano quindi sottoposti ad un successivo schema comprendente l'adriamicina, la bleomicina, la vinblastina e la dacarbazina. Nell'esperienza fatta alla Stanford University di Palo Alto abbiamo constatato che, mentre con questi schemi di trattamento non si superava il 20% di risposte (dal 9 al 20%), con l'utilizzo delle ABMT era possibile ottenere una percentuale di risposte significativamente maggiore

(dal 25 al 70%). Tali percentuali sono riportate anche da altri centri (fig. 3, 4). Quando Anderson ed il gruppo dell'università del Nebraska valutarono i loro pazienti furono in grado di suddividerli in due gruppi (5):

- ad alto rischio;
- a basso rischio.

Questi ultimi pazienti, con una ridotta massa tumorale, raggiungevano una sopravvivenza a 4 anni dell'80%.

#### LINFOMI AD ALTO GRADO

Il linfoma di Burkitt è storicamente importante perché è stato uno dei primi tumori completamente eradicati attraverso la chemioterapia. Contrariamente alla sua chemiosensibilità, i risultati nei pazienti con malattia in fase avanzata o in recidiva non erano poi così brillanti. Incoraggiati però dai risultati ottenuti in altre patologie, i ricercatori iniziarono a utilizzare l'ABMT notando immediatamente un significativo incremento delle percentuali di risposta.

#### LE LEUCEMIE ACUTE NON LINFOBLASTICHE

Tali leucemie trattate con il BMT allogenico presentano una percentuale di recidive piuttosto alta (intorno

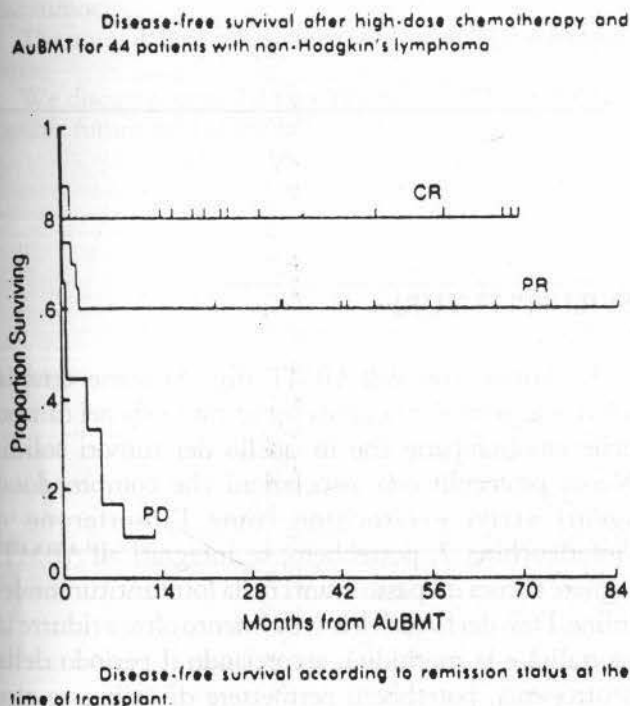
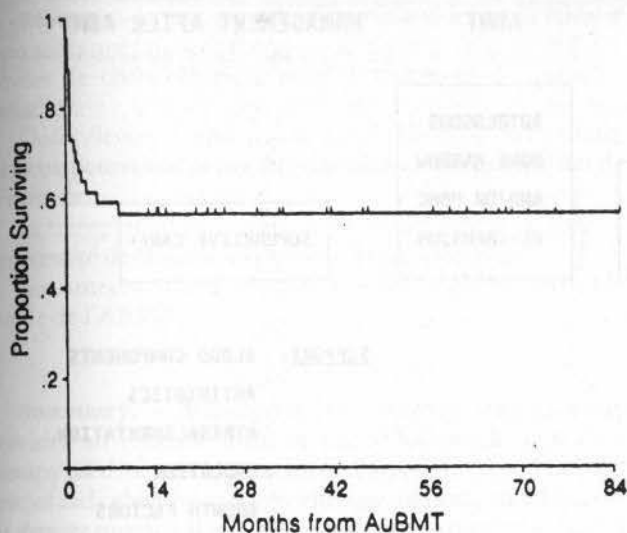


Fig. 3 – (S. Gulati et al., J. Clin. Onc. 10:936, 1992).

al 50-60%). Una percentuale così alta di recidive rifletteva o un inadeguato regime di condizionamento al trapianto e/o gli effetti della GVHD.

Per quanto riguarda l'ABMT le percentuali di recidiva sono sorprendentemente inferiori (dal 35 al 50%). Evidentemente questo è possibile perché, sebbene le cellule leucemiche ancora presenti nel m.o. prelevato in CR1 vengano reinfuse, queste sarebbero danneggiate dalle procedure (criopre-

servazione e scongelamento) in modo tale da non essere più in grado di sviluppare una recidiva di malattia.

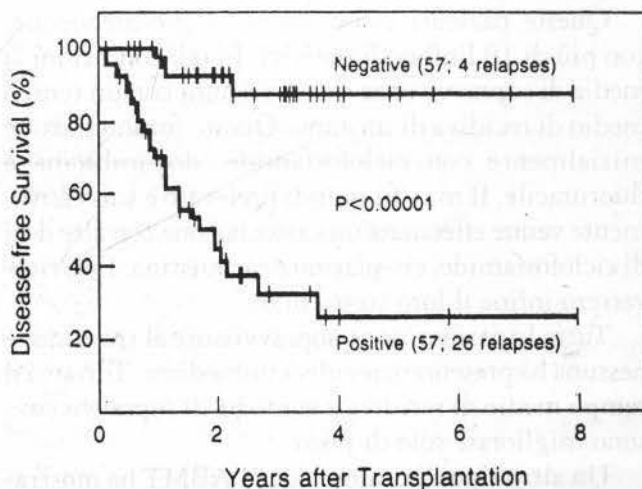
Questi risultati, tuttavia, necessitano di un'ulteriore conferma con studi prospettici.

## LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE

I risultati a disposizione non sono molto incoraggianti poiché non spostano, in maniera significativa, le curve di sopravvivenza ottenute con la chemioterapia convenzionale.

## TUMORI SOLIDI

Come più volte abbiamo detto il vantaggio principale dell'ABMT consiste nel poter utilizzare alti dosaggi di radio e/o chemioterapia altrimenti improponibili data l'elevata mielotossicità. Numerosi studi avevano suggerito una risposta dose dipendente nel carcinoma della mammella, ponendo così questa neoplasia al centro dell'attenzione degli studi sull'ABMT. Una recente review pubblicata da Antman



"Negative" denotes the patients in whom PCR did not detect residual lymphoma cells after purging, and "positive" the patients in whom PCR did detect residual disease.

Fig. 4 – (J.G. Gribben et al., New Engl. J. Med. 235:1525, 1991).



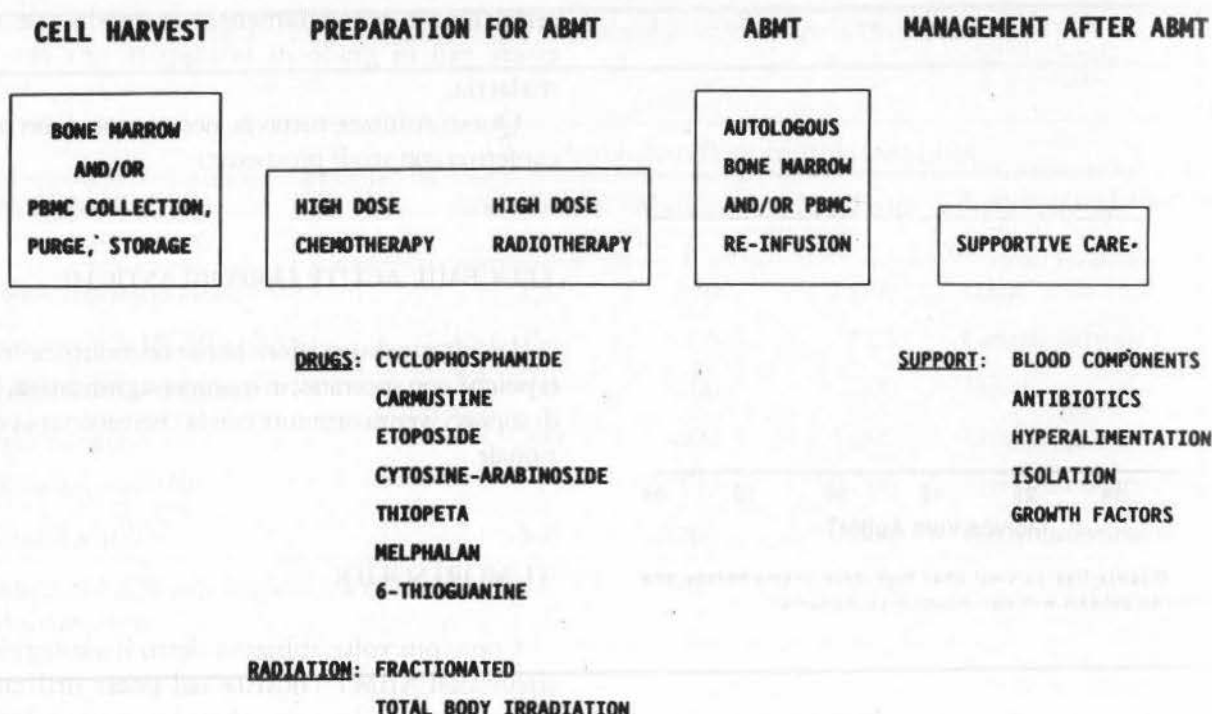


Fig. 5 – Autologous bone marrow “transplantation” (ABMT)

e Gale ha avvalorato questa ipotesi. Nel 1988 Peters ha riportato 10 casi di carcinoma della mammella con prognosi altamente sfavorevole trattati con ABMT.

Queste pazienti erano donne in pre-menopausa con più di 10 linfonodi positivi. In tali condizioni la media di sopravvivenza è di 3 o 4 anni con un tempo medio di recidiva di un anno. Queste furono trattate inizialmente con ciclofosfamide, doxorubicina e fluoruracile. Il m.o. fu quindi prelevato e successivamente venne effettuata una associazione con alte dosi di ciclofosfamide, cis-platino e carmustina. Esse riceverono infine il loro stesso m.o.

Tutte le pazienti sono sopravvissute al trapianto e nessuna ha presentato recidiva immediata. Tuttavia il tempo medio di recidiva e la media di sopravvivenza sono migliorate solo di poco.

Un altro tipo di tumore dove l'ABMT ha mostrato una certa efficacia è il neuroblastoma, uno dei tumori più comuni dell'infanzia. Nei bambini di 1 anno il neuroblastoma si presenta nel 70% dei casi al 4° stadio e nel 90% dei casi risulta letale. Studi effettuati con il melphalan ad alte dosi in associazione con l'ABMT hanno mostrato il 40% di guarigioni contro il 20% ottenuto con la chemioterapia convenzionale.

## SVILUPPI FUTURI

Il corretto uso dell'ABMT (fig. 5) come terapia adiuvante porterà a risultati significativi sia nel campo delle emolinfopatie che in quello dei tumori solidi. Nuovi protocolli con associazioni che comprendono agenti attivi e citochine come l'interferone o l'interleuchina 2, potrebbero, se integrati all'ABMT, segnare ancora un passo avanti nella lotta antitumorale. Infine, l'uso dei fattori di accrescimento oltre a ridurre la mortalità e la morbidità, accorciando il periodo della neutropenia, potrebbero permettere di utilizzare alte dosi di chemioterapia anche senza il ricorso all'ABMT.

**Riassunto.** – L'ABMT è una forma di trattamento successiva all'uso di alte dosi di chemioterapia per il trattamento di alcune malattie.

Le alte dosi di chemio e/o radioterapia potrebbero permettere una più ampia riduzione della massa tumorale quando in effetti esiste una relazione dose-risposta in quel tumore.

L'ABMT ha inoltre ovviato alla necessità di ottenere un donatore HLA-identico.

Abbiamo infine parlato delle difficoltà e del possibile futuro dell'ABMT.

**Résumé.** — La transplantation autologue de moelle osseuse représente une forme de thérapie successive à l'emploi de doses élevées de chimiothérapie pour le traitement de quelques maladies.

Doses élevées de chimio-ou de radiothérapie ou de toutes les deux pourraient permettre une plus ample extirpation de la tumeur.

La transplantation autologue de moelle osseuse a obviée à la nécessité de trouver un donneur HLA identique.

Les Auteurs en outre ont parlé des difficultés et du possible avenir de l'ABMT.

**Summary.** — Autologous bone marrow transplantation provides an effective form of rescue following high dose therapy used for treating certain malignant diseases. The high dose of radiotherapy or chemotherapy, or both, should allow for greater tumor cell kill if dose-response to therapy exists for that tumor.

The use of ABMT obviates the need for an HLA-identical donor.

We discuss potential difficulties with ABMT, as well as possible future areas of research.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Kurnick N.B. et al.: «Preliminary observations on the treatment of postirradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous bone marrow». *Ann. Intern. Med.* 49, 973-986, 1958;
- 2) Appelbaum F.R. et al.: «Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma». *Blood* 52, 85-95, 1978;
- 3) Goldman J.M. et al.: «Cryopreserved peripheral blood cells functioning as autografts in patients with CML in transformation». *Br. Med. J.* 1, 1310-13, 1979;
- 4) Gulati S.C. et al.: «Autologous bone marrow transplantation for patients with poor prognosis lymphoma». *J. Clin. Oncol.* 6, 1303-13, 1988;
- 5) Jagannath S. et al.: «Prognostic factors for response and survival after high dose cyclophosphamides, carmustine and etoposide with ABMT for relapsed H.D.». *J. Clin. Oncol.* 7, 179-185, 1989;
- 6) Peters W.P. et al.: «Dose intensification using high dose combination alkylating agents and ABMT support for the treatment of breast cancer». 4<sup>o</sup> International ABMT Symposium, August 13, Houston, 1988.



## COMPATIBILITÀ HLA NEI TRAPIANTI DI MIDOLLO OSSEO

Cap.me. Roberto Rossetti\*

Magg.me. Sandro Salciccia\*\*  
Col.me. Franco Condò\*\*

Dottorressa Fiammetta Fe\*\*\*

### INTRODUZIONE

L'HLA è un sistema genetico che, negli uomini, rappresenta il sistema maggiore di istocompatibilità.

Gli antigeni HLA sono glicoproteine della superficie cellulare codificate da una serie di geni in posizione "p-21" del cromosoma 6 (fig. 1).

Esistono due distinti tipi di geni HLA:

- a) geni di classe I: HLA-A-B-C
- b) geni di classe II: HLA-DR-DQ-DP

In particolare, le caratteristiche che rendono i geni HLA molto importanti nei trapianti sono:

- 1) alto grado di polimorfismo;
- 2) forte reazione immune che i loro prodotti possono evocare in individui diversi.

Le molecole HLA di derivazione paterna di un feto possono portare alla produzione di anticorpi nella madre durante la gravidanza e molecole HLA espresse su cellule trasfuse o su tessuti trapiantati possono, alla stessa maniera, sia produrre anticorpi sia solo sensibilizzare le cellule T del ricevente.

Per questa unica capacità di provocare una forte reazione alloimmune, le molecole HLA sono anche chiamate "antigeni dei trapianti".

Attualmente sono conosciuti più di 130 distinti antigeni HLA-A-B-C-DR-DQ-DP (tab. 1).

### MOLECOLE HLA

Le Molecole HLA di classe I sono delle glicoproteine che attraversano la membrana a forma di

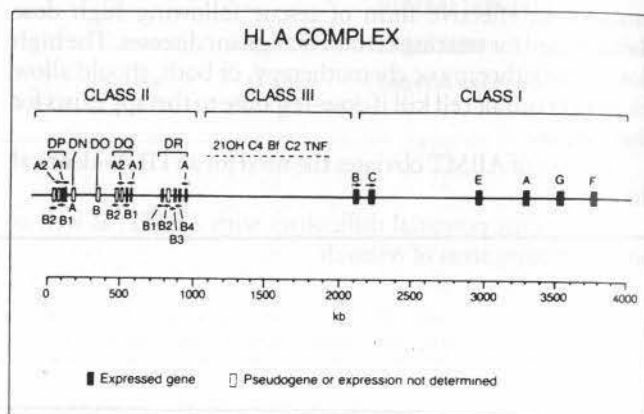


Fig. 1—Schematic map of the HLA genetic region. Expressed genes and pseudogenes, or those whose expression is not determined, are indicated. Approximate map distance from the telomeric class I F locus to the centromeric class II DP locus in 4.000 kb. Direction of transcription, where known, is indicated by arrows. The map location of the class III genes 210 H, C4, Bf, C2 and TNF is not given, only their relative position within the class III region.

eterodimero legate con legame non covalente ad una beta-2-microglobulina.

I prodotti dei geni HLA-A-B-C sono catene di classe I alfa mentre la beta-2-microglobulina è una proteina codificata a livello del cromosoma 15.

L'assemblamento della catena I alfa con la beta-2-microglobulina avviene prima del loro trasporto sulla superficie cellulare.

Recentemente sono stati codificati tre nuovi geni di classe I designati come HLA-E-F-G.

Purtroppo l'espressione dei loro prodotti e quindi la loro importanza nei trapianti non è ancora chiara.

\* Policlinico Militare di Roma.

\*\* Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.

Table 1 – HLA Antigens Recognized by the World Health Organization (WHO) HLA Nomenclature Committee

A	B		C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	B51(5)	Cw1	Dw1	DR1	DQw1	DPw1
A2	B7	Bw52(5)	Cw2	Dw2	DR2	DQw2	DPw2
A3	B8	Bw53	Cw3	Dw3	DR3	DQw3	DPw3
A9	B12	Bw54(w22)	Cw4	Dw4	DR4	DQw4	DPw4
A10	B13	Bw55(w22)	Cw5	Dw5	DR5	DQw5(w1)	DPw5
A11	B14	Bw56(w22)	Cw6	Dw6	DRw6	DQw6(w1)	DPw6
Aw19	B15	Bw57(17)	Cw7	Dw7	DR7	DQw7(w3)	
A23(9)	B16	Bw58(17)	Cw8	Dw8	DRw8	DQw8(w3)	
A24(9)	B17	Bw59	Cw9(w3)	Dw9	DR9	DQw9(w3)	
A25(10)	B18	Bw60(40)	Bw60(40)	Cw10(w3)	DRw10		
A26(10)	B21	Bw61(40)	Cw11	Dw11(w7)	DRw11(5)		
A28	Bw22	Bw62(15)		Dw12	DRw12(5)		
A29(w19)	B27	Bw63(15)		Dw13	DRw13(w6)		
A30(w19)	B35	Bw64(14)		Dw14	DRw14(w6)		
A31(w19)	B37	Bw65(14)		Dw15	DRw15(2)		
A32(w19)	B38(16)	Bw67		Dw16	DRw16(2)		
Aw33(w19)	B39(16)	Bw70		Dw17(w7)	DRw17(3)		
Aw34(10)	B40	Bw71(w70)		Dw18(w6)	DRw18(3)		
Aw36	Bw41	Bw72(w70)		Dw19(w6)			
Aw43	Bw42	Bw73		Dw20	DRw52		
Aw66(10)	B44(12)	Bw75(15)		Dw21			
Aw68(28)	B45(12)	Bw76(15)		Dw22	DRw53		
Aw69(28)	Bw46	Bw77(15)		Dw23			
Aw74(w19)	Bw47			Dw24			
	Bw48	Bw4		Dw25			
	B49(21)	Bw6		Dw26			
	Bw50(21)						

Adapted from Bodmer WF, Albert E, Bodmer JG et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1987. In: Dupont B (ed). Immunobiology of HLA, Vol 1. Histocompatibility Testing 1987. New York: Springer-Verlag: 1989; 72-79.

Le molecole HLA di classe II sono codificate da due tipi di geni designati come A e B.

Otto differenti geni di classe II A e B sono in connessione con le sub-regioni DR, DQ, e DP del complesso HLA.

I geni A e B codificano 2 tipi di glicoproteine transmembrana, catene alfa e beta, che formano una struttura eterodimerica sulla superficie delle cellule.

L'espressione delle molecole di classe II è ristretta alle cellule linfoidi di tipo B, ai macrofagi, ai monociti, alle cellule dendritiche, alle cellule del Langerhans e ad alcuni precursori emopoietici.

Le molecole di classe II sono, però, espresse anche sui linfociti T attivati ed in altre cellule come quelle endoteliali ed i fibroblasti.

## HLA E REAZIONI IMMUNI

La funzione principale delle molecole di classe I e II sembra essere la presentazione dell'antigene peptidico alle cellule T.

La diversità genetica che caratterizza le molecole HLA ha una profonda influenza sulla funzione immunologica attraverso il controllo della selezione



dell'antigene peptidico che deve essere presentato alle cellule T.

In questo modo, gli alleli di classe I e II funzionano come geni della risposta immune.

Le molecole HLA espresse sui tessuti trapiantati possono essere riconosciute come antigeni non noti e quindi dare inizio ad una risposta immune.

Tali molecole, inoltre, servono a volte come antigeni solo in teoria, infatti alcune reazioni ai trapianti avvengono persino in assenza di disparità HLA. Si possono presentare peptidi cellulari diversi di limitato polimorfismo che evocano risposte immuni.

Questi peptidi detti "self" sono controllati da antigeni minori di istocompatibilità non HLA.

La stimolazione di cellule di un ricevente con alloantigeni di donatore può portare ad una reazione di non attecchimento, e nel midollo osseo trapiantato di riceventi tale stimolazione conduce ad una Graft-Versus-Host-Reaction (GVHR) (1).

Se la GVHR è di una forza sufficiente da divenire clinicamente manifesta, allora si parla di Graf-Versus-Host-Disease (GVHD).

La forza e la significatività clinica di tale reazione immune sono direttamente correlate al grado di istocompatibilità HLA.

## TIPIZZAZIONE DEGLI ANTIGENI HLA

Il metodo standard per la tipizzazione delle molecole HLA è basata sulla sierologia, utilizzando un sistema di microtossicità complemento-dipendente ed un pannello di alloantisieri comprendente anticorpi anti HLA (2).

Tali antisieri, che sono altamente selezionati per la specificità HLA, sono, di solito, ottenuti dalla immunizzazione di donne multipare ad antigeni HLA attraverso la gravidanza.

Più recentemente sono stati sviluppati anticorpi monoclonali specifici per una certa varietà di antigeni di classe I e II.

Da quando si è scoperto che antigeni HLA di classe I sono espressi su tutte le cellule mononucleate del sangue (PBMC), una semplice preparazione di PBMC ottenuta da centrifugazione con gradiente di densità può essere utilizzata come test per antigeni associati ai loci HLA-A-B-C.

Tuttavia gli antigeni di classe II non sono espressi

nei T linfociti per cui la popolazione frazionata di PBMC deve essere arricchita con B linfociti quando si voglia effettuare il test per i loci HLA-DR-DP-DQ.

Caratteristicamente alloantigeni HLA esprimono specificità sierologiche multiple o epitopi; differenti antigeni HLA appartenenti ad uno o più epitopi sono detti "cross-reattivi".

Epitopi appartenenti a più che un solo distinto antigene sono dette "specificità pubbliche", mentre gli altri sono detti "privati".

La specificità pubblica, come per esempio Aw 19, appartiene a numerosi distinti antigeni come A29, A30, A31, A32, A33, e A74.

Nella classe I sono stati identificati numerosi clusters di antigeni cross-reattivi (CREG).

Un secondo metodo per la tipizzazione HLA consiste nel testare in vitro la capacità delle cellule T di riconoscere gli antigeni HLA.

Il sistema più comunemente utilizzato è la coltura mista linfocitaria (MIC); un test nel quale la diversità per antigeni di classe I o II per la regione D porta ad una attivazione dei linfociti.

La forza della proliferazione è proporzionale al grado di incompatibilità HLA-D.

Una modifica a tale metodica è rappresentata dall'uso di cellule omozigoti per l'HLA-D (HTC).

Quando cellule di individui omozigoti per la regione HLA-D vengono utilizzate per stimolare un pannello di differenti cellule reagenti, le risposte evocate saranno di tipo bimodale:

- a) cellule che presentano una specificità HLA-D comune alle cellule HTC reagiranno debolmente;
- b) cellule senza nessuna specificità in comune reagiranno fortemente.

Sono state definite 23 differenti specificità HLA-D di tipo HTC (Dw1-Dw23) (tab. 1).

La MLC misura essenzialmente la proliferazione di cellule T CD4+ che rispondono ad antigeni di classe II.

La risposta predominante ad antigeni di classe I è dovuta alle cellule T citolitiche CD8+ (CTL).

La risposta CTL può essere misurata con un sistema noto come linfolisi cellulo-mediata (CML).

Questa è una procedura a due tempi: la fase iniziale è di attivazione.

In questa fase le cellule che rispondono sono messe in coltura con cellule stimolanti irradiate.

Dopo incubazione per 6-10 giorni vengono testa-

te contro cellule marcate con Cr-51.

La citotossicità viene misurata in base al rilascio Cr.

La risposta proliferativa CTL può essere misurata più precisamente con un sistema a diluizione limitata (LDA).

Numerosi antigeni HLA che venivano definiti come privati dopo analisi sierologica sono invece stati suddivisi in 2 o più varianti dallo studio immunoelettroforetico convergente (IEF).

Ad esempio B27 può essere suddivisa dopo IEF in 6 varianti che differiscono per la sequenza aminoacidica in maniera non sufficiente ad essere distinta tramite antisieri (3).

Negli ultimi 5 anni lo sviluppo di metodiche molecolari ha facilitato anche l'identificazione e la caratterizzazione dei geni HLA.

Le tecniche di restrizione genica (RFLP), nelle quali il DNA viene digerito con enzimi di restrizione e quindi ibridizzato al genoma o al cDNA probes, che sono omologhe per i geni HLA-DRb-DQa-DQb

e-DPb, forniscono informazioni più dettagliate rispetto ai metodi sopra descritti.

La maggior parte delle specificità DR (DR1-DRw18) può essere distinta solo dalla RFLP.

Un metodo più diretto di tipizzazione HLA è costituito dall'uso di una sequenza specifica oligonucleotidica probes (SSOP) ibridizzata a specifici segmenti di DNA amplificati dalla PCR (=polymerase chain reaction).

Con questa procedura è stato possibile riconoscere sequenze nucleotidiche specifiche con regioni ipervariabili del primo "domain" delle catene di classe II alfa e beta ed è quindi possibile identificare esattamente gli alleli ai loci HLA-A,-B,-C,-DR,-DQ e -DP (tab. 2) (4).

## APPLICAZIONI PRATICHE

I nostri criteri standard per testare la compatibilità HLA tra donatore e paziente sono stati quelli

Table 2 – HLA Alleles Encoding HLA-A, -B and -DR Antigens

Antigen	Class I		Class II			
	Allele	Antigen	Allele	Sero-Defined Antigen	T Cell Defined Antigen	Allele
A1	A*0101	B7	B*0701 B*0702	DR1	Dw1 Dw20	DRB1*0101 DRB1*0102
A2	A*0201	B8	B*0801	DR'BR'	Dw'BON'	DRB1*0103
	A*0202	B27	B*0801	DR4	Dw4	DRB1*0401
	A*0203		B*2701		Dw10	DRB1*0402
	A*0204		B*2702		Dw13	DRB1*0403
	A*0205		B*2703		Dw14	DRB1*0404
	A*0206		B*2704		Dw15	DRB1*0405
	A*0207		B*2705		Dw'KT2'	DRB1*0406
	A*0208		B*2706		nd	DRB1*0407
	A*0209		B*2706		nd	DRB1*0408
	A*0210		B*27HS		nd	DRB1*0409
A3	A*0301				nd	DRB1*0410
	A*0302				nd	DRB1*0411

Selected alleles demonstrating the relationship between serologically defined and T-cell-defined antigens and the genes that encode these specificities.

nd, no defined HLA-D(HTC) specificity for this allele.



Tabella 3 – HLA-Matching Criteria for Donor Selection

Class of HLA Antigen	Match Grade	Method	Example
Class I	Phenotypically Identical	Serology	B27 vs B27
	i) Genotypic Identity	SSOP	B*270 vs B*2071
	ii) Micro Mismatch	IEF/SSOP	B*2701 vs B*2702
	Minor Mismatch	Serology	B7 vs B27 (CREG)
	Major Mismatch	Serology	B7 vs B8 (nonCREG)
Class II	Phenotypically Identical	HLA-D/MLC	Dw4 vs Dw4
	i) Genotypic Identity	SSOP	DRB1*0401 vs DRB1*0401
	ii) Micro Mismatch	SSOP	DRB1*0404 vs DRB1*0408
	Minor Mismatch	SSOP/HLA-D	Dw4 vs Dw 10
	Major Mismatch	Serology	DR1 vs DR4

di stabilire una identità fenotipica per il locus HLA-A,-B con la sierologia e per il locus HLA-D con l'HTC.

In alcuni casi i nostri protocolli prevedono l'accettazione di donatori per i trapianti che differenziano per uno, due o tre loci.

Le differenze possono essere distinte in maggiori e minori.

Una differenza maggiore per la classe I, HLA-A, -B, è dovuta alla disparità per quegli antigeni non cross-reattivi come B7 e B8.

Una differenza minore è, invece, data dagli antigeni che appartengono alla CREG (B7 e B27).

L'IEF, nonostante la capacità di svelare le microvarianti, non si dimostra utile dal punto di vista clinico.

Una differenza di tipo maggiore per la classe II, HLA-DR, dipende dagli antigeni DR-1 e DR-4 (tab. 3).

Una differenza minore dovuta agli antigeni Dw4 e Dw10 non è svelabile sierologicamente ma solo attraverso l'esecuzione dell'HTC.

La nostra definizione di identità fenotipica per l'HLA-D è basata sulla tipizzazione con HTC e non tiene conto delle microvarianti rilevate con l'IEF.

## TRAPIANTI DI MIDOLLO OSSEO

### *Fratelli HLA genotipicamente identici*

Per ottenere un attecchimento delle cellule staminali emopoietiche del donatore è necessaria una terapia immunosoppressiva precedente al trapianto.

Questi regimi terapeutici comprendono alte dosi di radiazioni (TBI) e di agenti alchilanti come la ciclofosfamide che sono al tempo stesso antitumorali ed immunosoppressivi.

L'immunosoppressione dopo il trapianto si rende necessaria per prevenire la GVHD.

Metotrexate e ciclosporina sono utilizzate singolarmente o in associazione.

Un efficace metodo per prevenire la GVHD è anche quello di rimuovere le cellule T dal midollo osseo del donatore.

Pazienti trapiantati con midollo osseo di donatore fraterno genotipicamente identico e sottoposto a trattamento con MTX e ciclosporina ha il 20-30% di possibilità di sviluppare una GVHD acuta clinicamente significativa di II°, III° o IV° grado (5).

Va considerato che lo sviluppo della GVHD dipende anche da altre variabili come l'età, il tipo ed il grado di malattia del paziente ed il regime terapeutico eseguito prima del trapianto.

Purtroppo nel Nord America, ad esempio, solo il 30-35% dei pazienti può essere sottoposto a tale tipo di trapianto.

Per ampliare il raggio delle possibilità dei trapianti sono stati condotti numerosi studi.

*Table 4 – Correlation of Acute GVHD with HLA Incompatibility*

Recipient Compatibility	Grade of Acute GVHD*		
	0-I	II	III-IV
Controls**	62%	15%	23%
One HLA locus incompatible	32%	24%	44%
Two HLA loci incompatible	23%	24%	53%
Three HLA loci incompatible	15%	39%	46%

\* Grado 0 indicates no detectable GVHD; grade I, mild; grade II, clinically significant; grades III-IV, severe.

\*\* Transplants from HLA genotypically identical siblings.

Dal novembre 1975 al marzo 1986, a Seattle, sono stati trapiantati 281 pazienti con donatori aploidentici.

Pazienti e donatori erano variamente compatibili per HLA-A, B e D:

29 erano fenotipicamente identici, o meglio incompatibili per "0 loci";

119 per "1 locus" (47 per A, 14 per B, 58 per D);

104 per "2 loci" (20 per A+B, 20 per A+D, 64 per B+C);

29 per "3 loci".

La GVHD acuta si è manifestata più frequentemente rispetto ai trapianti che utilizzavano donatori fraterni HLA identici.

L'incidenza e la gravità della GVHD era correlata col grado di incompatibilità del ricevente (tab. 4).

Sebbene il donatore incompatibile per un solo locus appaia una accettabile opzione in assenza di quello identico, tuttavia il numero di pazienti che può usufruire di questa possibilità è piuttosto bassa (dal 3 al 5%).

## CONCLUSIONI

Il sistema HLA è l'insieme di una serie complessa di geni di classe I e II che codifica molecole glicoproteiche polimorfiche della superficie cellulare le quali controllano il modo in cui gli antigeni peptidici vanno presentati ai linfociti T.

In trapiantologia, le molecole HLA regolano la presentazione degli antigeni minori di istocompatibilità non HLA e quando sussiste diversità HLA tra donatore e ricevente queste molecole possono provocare una reazione immunologica forte e clinicamente evidente che va sotto il nome di GVHD.

Sin dal 1968, quando la selezione di un donatore sulla base del sistema HLA condusse nell'uomo al primo successo di un trapianto di midollo osseo allogenico, sono stati compiuti enormi passi in avanti nella comprensione e nella definizione del sistema HLA.

Fino a poco tempo fa, i ricercatori spesso sottostimavano l'importanza di questi progressi nel campo dell'immunogenetica poiché li consideravano irrilevanti e non in relazione con le reazioni di rigetto osservate nei trapianti con donatori non identici a livello genotipico.

Ora, invece, l'aumentata utilizzazione di trapianti con donatori non completamente identici, ha sottolineato l'importanza di conoscere meglio la complessità del sistema HLA.

Nei pazienti leucemici sottoposti a TBI ed a dosi elevate di ciclofosfamide che ricevono il midollo osseo da familiari HLA identici, l'incidenza del rigetto del trapianto è dello 0-6% e la GVHD di II°-IV° grado è del 30-40%.

All'opposto il rischio di rigetto con donatori non familiari, fenotipicamente HLA compatibili è del 10-20% e la GVHD del 70%; tale incidenza è simile a quella riscontrata con l'utilizzazione di donatori che differivano dal ricevente di uno o più loci dell'HLA.



**Riassunto.** — Gli Autori presentano una review sui progressi effettuati nella comprensione e nella definizione del complesso sistema HLA.

Tale sistema comprende una serie di geni di classe I e II che codificano polimorfiche molecole glicoproteiche caratterizzanti la superficie cellulare le quali sono responsabili delle reazioni di rigetto e della Graft Versus Host Disease.

**Résumé.** — Les Auteurs présentent une revue sur les progrès réalisés dans la compréhension et la définition du complexe système HLA. Ce système comprend une série des gènes de classe I et II qui codifient molécules glycoprotéiques polymorphiques sur la surface cellulaire qui sont responsables des réactions de rejet et de la "GVHD".

**Summary.** — The HLA system is comprised of a complex series of class I and class II genes that encode polymorphic cell-surface glycoprotein molecules that control the manner in which peptide antigens are presented to T cells.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Hansen J.A. et al.: «Transplantation of hematopoietic cells (HCT)». B. Med. Bulletin, 43, 203-16, 1987;
- 2) Sullivan K.A. et al.: «The HLA system and its detection». Manual of Cl. Lab. Imm., 835-46, 1986;
- 3) Choo S.Y. et al.: «Six variants of HLA identified using IEF». Immunogenetics, 23-29, 1986;
- 4) Lanchbury J.S.S. et al.: «Nucleotide sequence of a novel HLA-DR4B1 allele». Immunogenetics, 33, 210-12, 1991;
- 5) Storb R. et al.: «GVHD». Br. J. Haematology, 72, 567-72, 1989;

## SELEZIONE DEI DONATORI PER TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

Cap.me. Roberto Rossetti\*    Magg.me. Sandro Salciccia\*\*    Dottoressa Fiammetta Fè\*\*  
 S.Ten.me. Mauro Mezzabotta\*    Col.me. Franco Condò\*\*    Ten.Gen.me. Mario Di Martino\*\*\*

## INTRODUZIONE

Un evento importante nella storia dei trapianti di m.o. accadde nel 1968. Il primo trapianto di m.o. da un donatore consanguineo HLA compatibile venne eseguito per curare un bambino con immunodeficienza severa (1).

Questo caso aprì una nuova era nella considerazione della selezione dei donatori di m.o..

I donatori utilizzati allora erano consanguinei ma anche parenti più distanti e addirittura individui non consanguinei. Non sorprendentemente i risultati inizialmente furono piuttosto scarsi. Negli anni '70 il rapido aumento delle conoscenze del sistema HLA ha consentito un miglior controllo della GVHD acuta portando a risultati più incoraggianti. L'entusiasmo per il BMT continuò negli anni successivi a seguito dei brillanti risultati ottenuti utilizzando donatori genotipicamente compatibili come ad esempio gemelli monozigoti (2) (3) (4).

Negli anni più recenti è stata posta l'attenzione su quei donatori definiti "alternativi" come ad esempio quelli parzialmente compatibili ma consanguinei o addirittura parzialmente compatibili non consanguinei. Evidentemente l'uso di donatori non consanguinei condusse a risultati piuttosto deludenti; ma l'affinamento delle terapie e della prevenzione della GVHD ha permesso di migliorare tali risultati. L'enorme polimorfismo del sistema HLA rimane una formidabile barriera che restringe la disponibilità di donatori HLA compatibili non consanguinei. Queste considerazioni, dal punto di vista clinico, vanno tenute presenti al momento di decidere il ricorso al BMT (fig. 1).

Ad esempio, quale scelta deve essere presa in quei

pazienti che non hanno un donatore HLA consanguineo compatibile? Quando deve essere iniziata una ricerca di donatori non consanguinei?

Prima di rispondere a queste domande analizzeremo brevemente i risultati clinici del BMT effettuato con donatori "alternativi".

## BMT CON DONATORI ALTERNATIVI: RISULTATI CLINICI

35 pazienti con leucemia acuta hanno ricevuto il midollo da donatori consanguinei non compatibili per

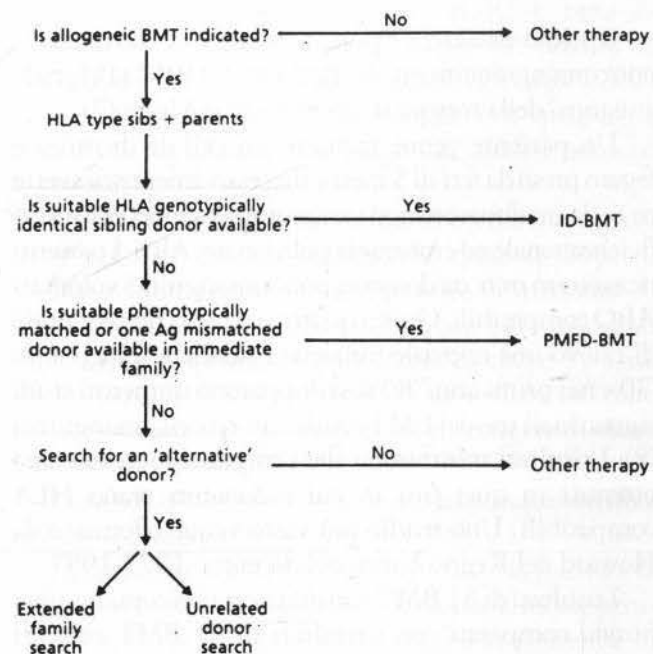


Fig. 1 – The search for a marrow donor; see text for discussion. ID, HLA identical sibling donor; PMFD, partially HLA-matched family donor.

(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.

(\*\*\*) Comando del Corpo della Sanità dell'Esercito.



un locus dell'HLA; 11 di questi sono sopravvissuti a 6 mesi dal BMT, 5 di questi ancora fino a 2 anni. I problemi più importanti furono rappresentati dal mancato attecchimento del m.o. (10/35) e dalla GVHD acuta. Alcuni pazienti presentarono episodi convulsivi, emolisi intravascolare e insufficienza renale. Risultati più incoraggianti furono ottenuti in 105 pazienti con emopatie maligne che ricevettero BMT a Seattle (6).

12 donatori erano fenotipicamente ma non genotipicamente identici per HLA-A,-B,-DR; 63 differivano per un solo locus (A,B o DR); 24 differivano per due loci e 6 differivano per 3. Una GVHD acuta molto severa venne osservata più frequentemente in quei pazienti che ricevettero il m.o. da donatori meno compatibili. Tuttavia il rischio di GVHD non era strettamente correlato con le disparità per la classe I rispetto ai loci HLA di classe II. Contrariamente all'aumento delle complicazioni la sopravvivenza risultò migliore proprio in quei pazienti che utilizzarono donatori non perfettamente compatibili. Gli Autori conclusero che si potevano quindi ottenere buoni risultati in termini di sopravvivenza anche utilizzando donatori consanguinei con alcune differenze HLA o addirittura non consanguinei.

## DONATORI NON CONSANGUINEI

Il primo studio che riporta l'uso di BMT con donatori non consanguinei fu quello effettuato nel 1957 a Belgrado a seguito della rottura di un reattore nucleare (7).

Un paziente venne trattato con cellule di milza e fegato preso da feti di 5 mesi e successivamente ricevette m.o. da un donatore non consanguineo: morì per insufficienza renale ed emorragia polmonare. Altri 4 pazienti ricevettero m.o. da donatori non consanguinei volontari ABO compatibili. Questi quattro pazienti presentarono di nuovo una normale funzione midollare. Negli anni '70 e nei primi anni '80 si svilupparono numerosi studi riguardo all'uso del BMT con donatori non consanguinei (8). I risultati mostrarono che i migliori successi erano ottenuti in quei casi in cui i donatori erano HLA compatibili. Uno studio più vasto venne effettuato da Howard nel Regno Unito nel decennio 1977-1987.

I risultati di 51 BMT con donatori non consanguinei furono comparati con i risultati di 51 BMT eseguiti presso gli stessi centri ma utilizzando donatori consanguinei compatibili. I risultati sono mostrati nella fig. 2.

Il mancato attecchimento del midollo osseo si presentò più frequentemente nei BMT con donatori non

consanguinei ma non si notarono significative differenze tra i due gruppi nella frequenza dello sviluppo di GVHD acuta o cronica. Tuttavia la sopravvivenza era superiore tra i riceventi midollo osseo di consanguinei.

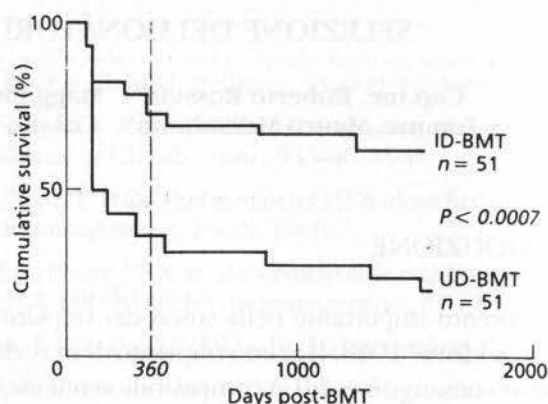


Fig. 2 - Actuarial survival results of UD-BMT versus ID-BMT at four centres in the United Kingdom 1977-1987 (18). UD, unrelated donor; ID, HLA identical sibling donor. Reproduced with permission of the editors of Transplantation.

## IL SISTEMA HLA

Il sistema HLA è rappresentato da una serie di molecole sulla superficie delle cellule, codificate da una cluster di geni localizzati sul braccio corto del cromosoma 6 (fig. 3). Questa regione costituisce circa la millesima parte del genoma umano. La probabilità di una ricombinazione genetica durante la meiosi con la regione HLA è del 2-3%.

Il sistema maggiore di istocompatibilità consiste in due distinti tipi, detti classe I e classe II. Nell'uomo gli antigeni di classe I sono l'HLA-A, B e C e gli antigeni di classe II sono l'HLA-DR, DQ e DP.

Gli antigeni di classe I sono espressi su tutte le cellule nucleate e sulle piastrine; presentano 3 "domains" al di fuori delle cellule (alpha 1, alpha 2, alpha 3), un segmento transmembrana, e una piccola coda citoplasmatica. La beta-2 microglobulina è associata, in particolare, con l'alpha 3 "domain". Gli antigeni di classe I sono stati definiti con metodi sierologici e successivamente con tecniche di biologia molecolare (fig. 4, 5, 6).

I prodotti di classe II sono costituiti da eterodimeri di catene alpha e beta.

I tre maggiori prodotti, DP, DQ e DR sono codificati da geni della regione terminale del centromero.

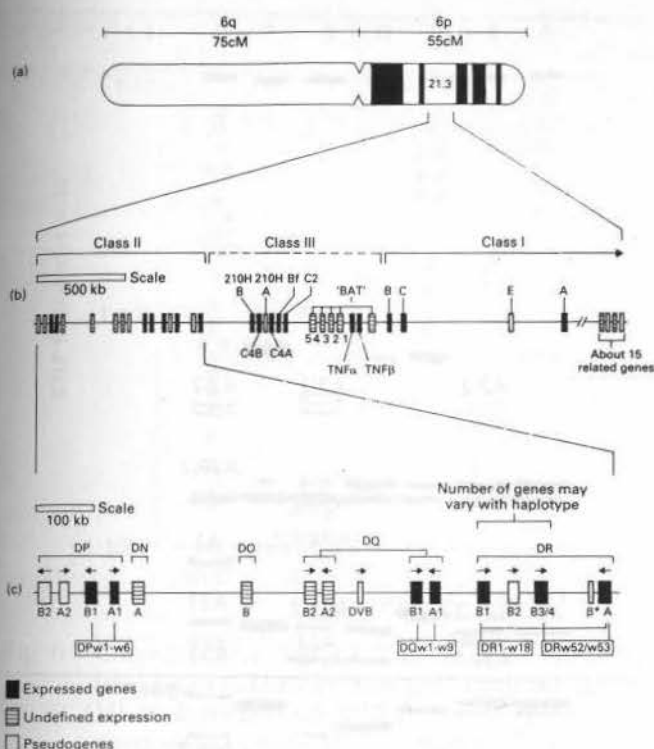


Fig. 3 – Map of the human major histocompatibility complex (MHC). (a) Location of the MHC within band 6p 21.3 of human chromosome 6. (b) Orientation of the HLA class I, II and III genes within the MHC. (c) Details of the HLA class II genes. From Bidwell et al. (1990) HLA class II genes: typing by DNA analysis. Baillière's Clinical Haematology, 3, 355-384. Reproduced with permission of Baillière Tindall.

Tali antigeni possono essere definiti con metodi sierologici o attraverso la coltura mista linfocitaria.

Il polimorfismo della regione HLA è probabilmente conosciuto solo parzialmente. Infatti la costante scoperta di nuovi alleli e loci dovuta allo sviluppo di più sofisticate tecniche di indagine ha reso necessaria tutta una serie di "workshops" per meglio codificarli. Le molecole HLA giocano un ruolo essenziale nella risposta immune attraverso un recettore peptidico. Tuttavia, l'antigene che presenta una cellula viene prima processato all'interno di essa e associato con molecole di classe II. I linfociti T-helper riconoscono questo peptide proprio del sistema HLA e iniziano una risposta immune. Mentre la presentazione di tale antigene esogeno è ristretta unicamente al sistema HLA di classe II la presentazione di antigeni esogeni, invece, è dovuta principalmente al sistema HLA di classe I. La variazione dei determinanti di classe I sembra essere importante nelle cellule tumorali:

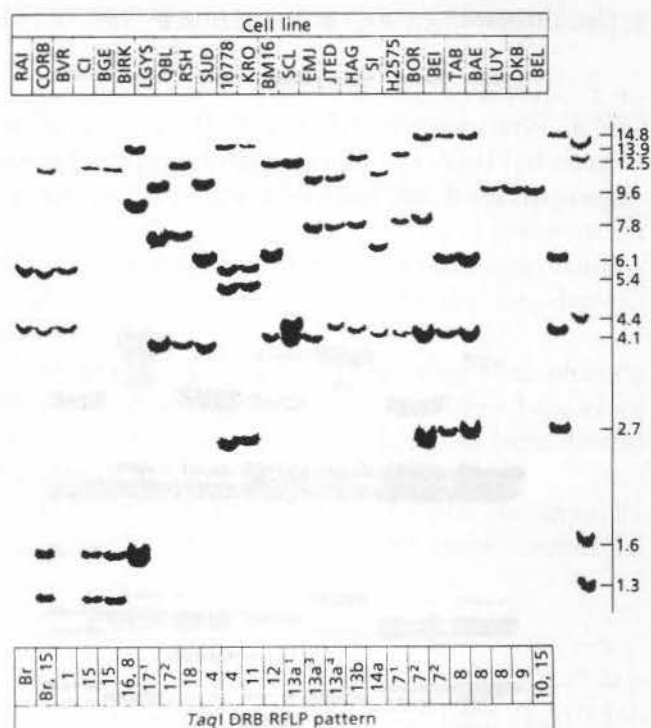


Fig. 4 – Restriction fragment length polymorphism (RFLP) patterns using HLA-DR homozygous typing cells.

la linea cellulare Daudi, derivata da un linfoma di Burkitt, non esprime HLA-A, B, C e beta-2-microglobuline alla sua superficie. Questo è dovuto ad una mutazione recessiva che sopprime l'espressione della beta-2-microglobulina. Ne consegue che quando la beta-2-microglobulina non è espressa, non lo è neanche la classe I.

I prodotti di classe I mancano anche sulla membrana di alcuni tipi di cellule tumorali, quali le linee di adenocarcinoma colonrettale o le linee di metastasi di melanoma. Le cellule di topo trasformate dall'adenovirus "ad 12" non esprimono le molecole di classe I e sono tumorigeniche, mentre queste stesse cellule infettate dall'adenovirus "A5" possiedono degli antigeni di classe I e non sono tumorigeniche.

L'assenza delle molecole di classe I ha dunque un ruolo nella tumorigenesi?

L'espressione delle molecole di classe II può essere indotta da sostanze come l'interferone. Una soppressione dell'espressione è stata notata in presenza di PGE2, di alfa-feto proteina, o allorché esistono delle mutazioni di regolazione. Per esempio, nella sindrome dei linfociti nudi (Bare syndrome) di tipo II, l'RNA messaggero dei prodotti delle catene alfa e



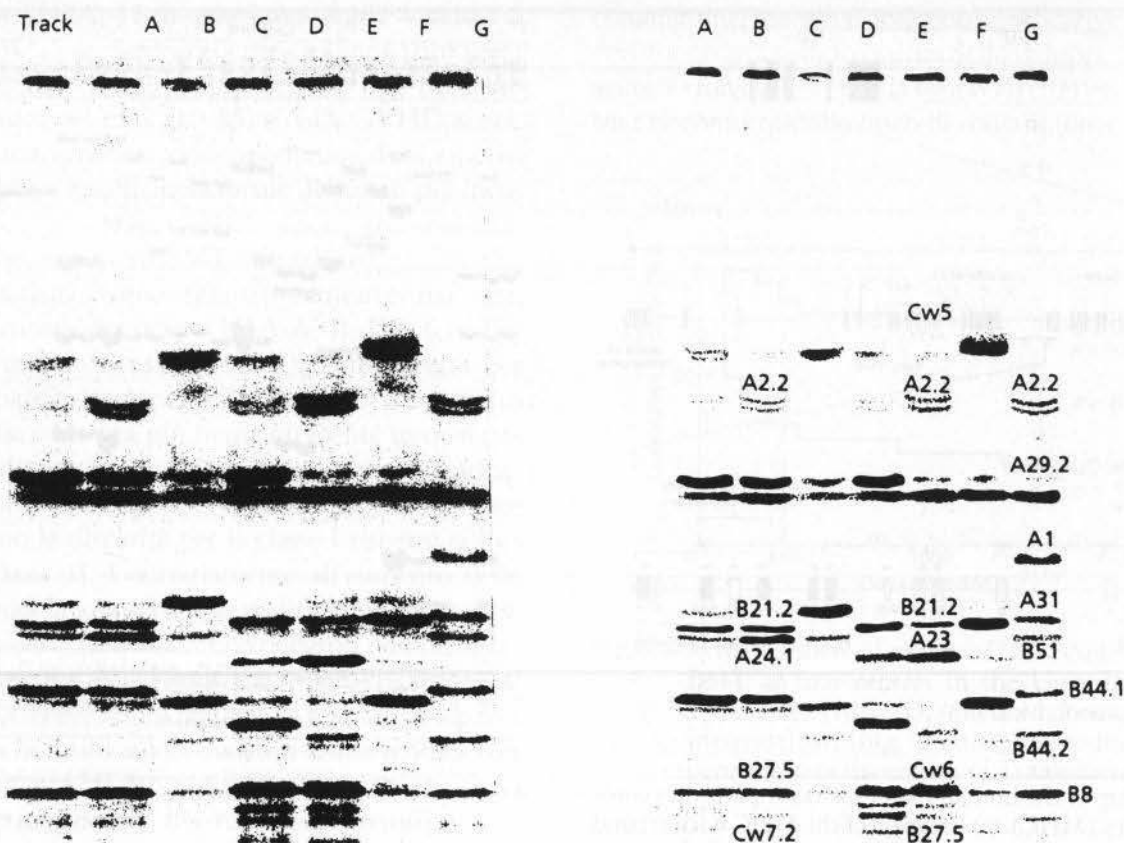


Fig. 5 – One dimensional isoelectric focussing: an autoradiograph and a schematic representation of band patterns for a patient with chronic myeloid leukaemia (tracks A, B, C) and a “serologically HLA-A, B, DR matched” unrelated donor (tracks D, E, F). Track G is a control comprised of two individuals with HLA types: HLA-A1,29; B8,44.1 and A2.2,31; B51,44.2. Molecules in all tracks were treated with neuraminidase and tracks A,D additionally with carboxypeptidase B and tracks C,F with chymotrypsin. Mismatches at the HLA-A and C loci are demonstrated. Photograph courtesy of M. Guttridge.

beta di DR, DQ e DP non è ritrovato all'interno delle cellule, ma in questo caso i geni della catena invariante e della classe I sono trascritti.

#### ALLOREATTIVITÀ E RIGETTO DEI TRAPIANTI

L'alloreazione è un effetto artificiale dovuto al trapianto, ad eccezione del caso di gravidanza (che è un trapianto naturale). L'alloreazione simula una reazione immune dove le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità altrui sono equivalenti alle molecole del “self” associate ad un antigene in grado di provocare così e una risposta di proliferazione (molecole di classe II) e una risposta di citotossicità (molecole di classe I). I trapianti d'organo eseguiti tra due membri della stessa fratria HLA identici sono di

buona qualità. Questa è la sola condizione attualmente ammessa per il trapianto di m.o. e nonostante ciò si osservano ancora delle reazioni del trapianto contro l'ospite (antigeni minori di istocompatibilità). Quando il trapianto è praticato tra persone non consanguinee, viene ricercata una compatibilità di classe II (HLA-DR) o di classe I (HLA-A, B).

L'ideale sarebbe che la coppia donatore-ricevente avesse un'identità HLA-A, B, DR. In ragione del grande polimorfismo questo è praticamente impossibile. I risultati mostrano che la compatibilità HLA-A, B, DR risulta nella migliore sopravvivenza del trapianto. L'apporto di trasfusioni di sangue prima del trapianto e la somministrazione di ciclosporina hanno grandemente migliorato la prognosi di questi trapianti. Per il trapianto del midollo osseo è imperativo ottenere una identità HLA-A, B, DR con una reazione negativa in coltura

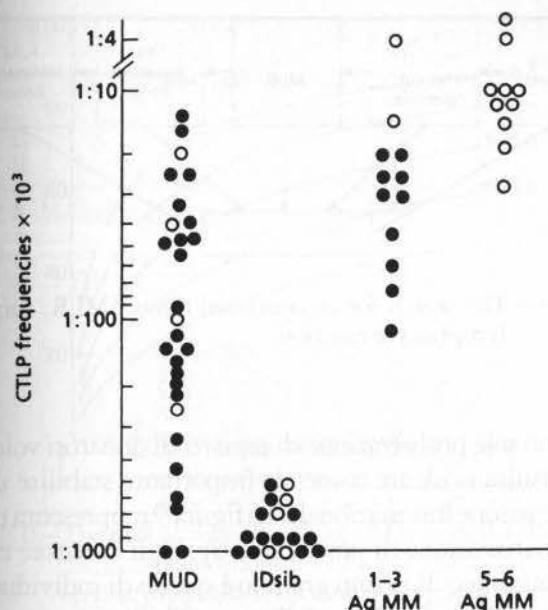


Fig. 6 – Comparison of cytotoxic T lymphocyte precursor frequencies (CTLPr) in “matched” unrelated donors, HLA-identical sibling, HLA 1-3 Ag and 5-6 Ag mismatched pairs. MUD, “matched” unrelated donors; ID, HLA-identical sibling; Ag, antigen; MM, mismatched; • donor/patient pairs; ° donor/normal pairs (78). Reproduced with permission of the editor of Transplantation.

mista linfocitaria tra donatore e ricevente. Ciò è estremamente raro tra non consanguinei.

I globuli rossi e le piastrine non provocano immunizzazione anti-HLA. Tuttavia questi prodotti non sono puri al momento della trasfusione e i linfociti presenti nelle preparazioni possono provocare una allorizzazione. I concentrati globulari congelati sembrano sprovvisti di linfociti e dunque poco o nulla immunogeni contro HLA.

#### RICERCA DI UN DONATORE DI MIDOLLO OSSEO DISPONIBILE

La probabilità di trovare un donatore consanguineo genotipicamente HLA compatibile è del 25%. Evidentemente, per ogni paziente la probabilità di avere un tale donatore disponibile è dovuta alla numerosità della famiglia. Nel Nord America e nell'Europa Occidentale, essendo le famiglie numericamente limitate, risulta che solo un terzo dei pazienti presentano un donatore consanguineo HLA identico disponibile. Se due o più donatori sono identificati la scelta avviene in base a cri-

teri di età, sesso, storia di precedenti trasfusioni e malattie virali pregresse.

I pazienti che hanno effettuato un BMT con un donatore gemello monozigote presentano sicuramente una percentuale minore di GVHD ed una più rapida ricostituzione midollare, ma di contro presentano un rischio più alto di recidiva di malattia. La stessa considerazione può essere fatta osservando i trapianti che hanno utilizzato midollo osseo depleto di linfociti T.

In assenza di un donatore consanguineo identico Beatty et al. (6) hanno stimato che la probabilità di trovare un donatore consanguineo con un locus diverso è approssimativamente del 10%.

La figura 7 illustra come tali donatori consanguinei parzialmente HLA identici possono essere ricercati. La

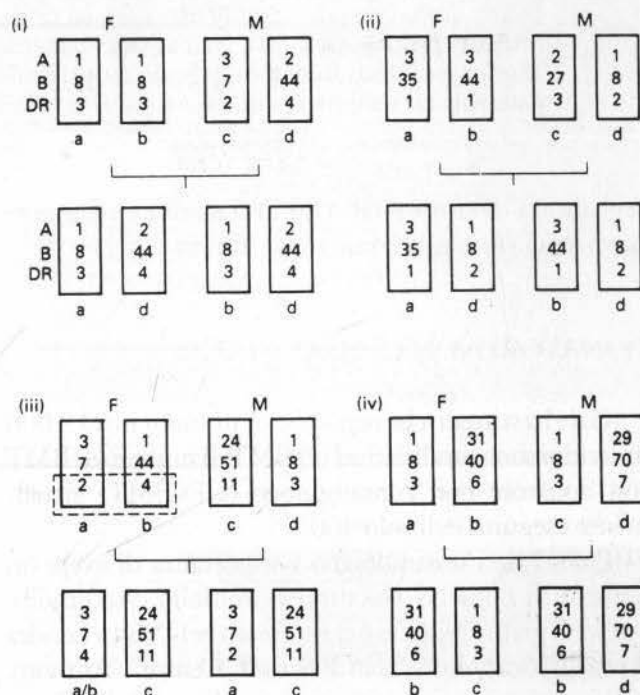


Fig. 7 – Partially-matched family donors: four different examples of how partially HLA-matched donors may arise within the immediate family. In each case haplotypes are labelled a-d to aid interpretation. (i) Phenotypic identity of siblings due to homozygosity in father (F). (ii) Siblings one HLA antigen mismatched due to two similar haplotypes in father. (iii) Siblings one HLA antigen mismatched due to recombination of HLA-DR; (iv) Phenotypic identity of offspring and father due to parental sharing of haplotype.



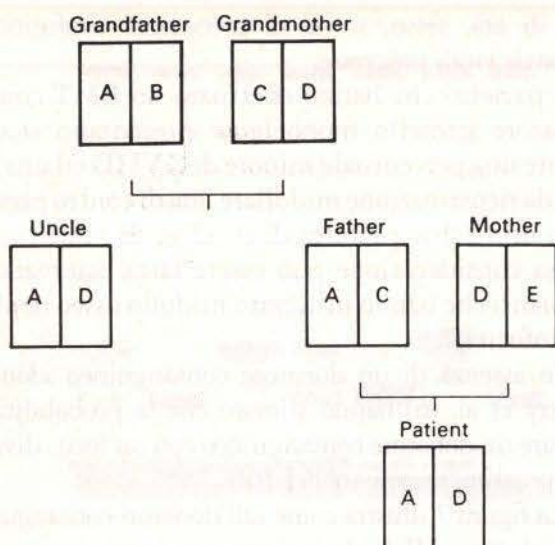


Fig. 8 – The extended family search. In this schematic representation haplotypes are represented as A-E. Search of the extended family identifies an uncle phenotypically matched with the patient. Haplotype D fortuitously co-exists in the patient's paternal and maternal families.

probabilità di trovare tali tipi di donatori è maggiore tanto più la famiglia è numerosa (fig. 8).

## DONATORI NON CONSANGUINEI

Gale ha stimato che negli Usa ogni anno circa 12.000 individui sono candidati ad un BMT. Il numero di BMT con donatore non consanguineo (UD-BMT) attualmente eseguito è di solo 400.

Questi dati testimoniano l'importanza di avere un registro di donatori volontari di midollo osseo molto esteso. Il primo registro è stato creato nel 1984 a Londra presso l'“Anthony Nolan Research Centre”. Anthony Nolan era un bambino affetto da sindrome di Wiskott-Aldrich che morì a seguito di un BMT con donatore non consanguineo. Dal giugno del 1986 sono stati reclutati 70.000 donatori. Nel 1990 il registro ha ricevuto 2.271 richieste di ricerca e ha fornito 161 donatori per UD-BMT. Nel Regno Unito è stato creato un secondo registro, il British Bone Marrow and Platelet Donor Panel, che conta circa 40.000 volontari. Nel Nord America è stato istituito nel 1986 un registro che a tutt'oggi conta 450.000 donatori. In Francia il registro creato è costituito da 57.000 volontari.

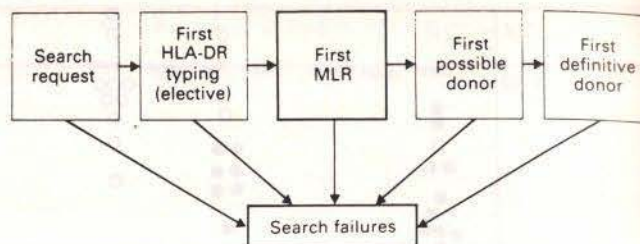


Fig. 9 – The search for an unrelated donor. MLR, mixed lymphocyte reaction.

Con tale proliferazione di registri di donatori volontari risulta evidente come sia importante stabilire una cooperazione internazionale. La figura 9 rappresenta una schematizzazione di una ricerca tipica di donatore non consanguineo. Il primo gradino è quello di individuare donatori che siano HLA-A, B compatibili attraverso una ricerca computerizzata. In un secondo momento va stabilita la possibile esistenza di compatibilità HLA-A, B, DR, se necessario anche con tipizzazione sierologica di più donatori per HLA-DR. Se sono stati identificati donatori compatibili per i loci suddetti il passo successivo è quello di effettuare una coltura mista linfocitaria tra il potenziale donatore e il ricevente. Questa ultima fase è il punto cruciale per stabilire se finalmente il donatore è idoneo.

A questo punto il potenziale donatore deve essere valutato dal punto di vista medico e deve fornire una piena disponibilità alla donazione.

## PROBABILITÀ DI TROVARE UN DONATORE NON CONSANGUINEO HLA COMPATIBILE

Numerosi Autori hanno cercato una relazione tra la grandezza del pool di donatori volontari e la probabilità di trovare quello compatibile. La figura 10 mostra, appunto, tale probabilità. Le figure 11 e 12 mostrano invece la probabilità di giungere alla coltura mista linfocitaria e la probabilità di fallimento della ricerca del donatore compatibile.

## RISCHI PER IL DONATORE E CONSIDERAZIONI ETICHE

L'espianto di m.o. dal donatore viene effettuato in sala operatoria utilizzando, a seconda dei casi, aneste-



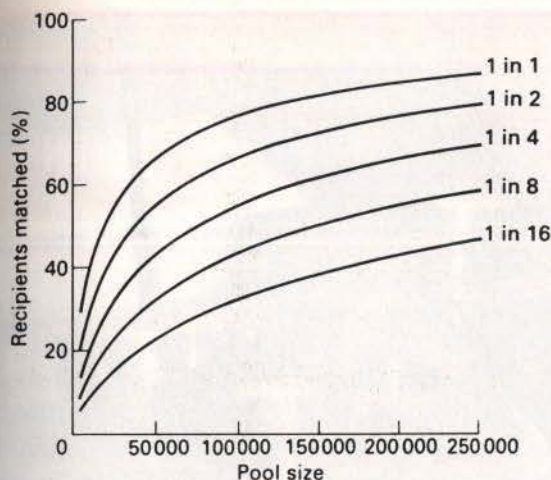


Fig. 10 – The probability of finding an HLA-A,B,DR matched unrelated donor. Different curves represent varying probabilities of mixed lymphocyte reaction (MLR) negativity (31). Reproduced with permission of Bone Marrow Transplantation.

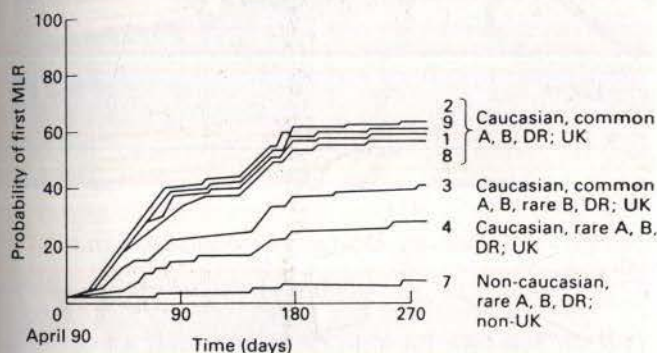


Fig. 11 – The probability of reaching first mixed lymphocyte reaction (MLR) for different case types (see Table 24.3).

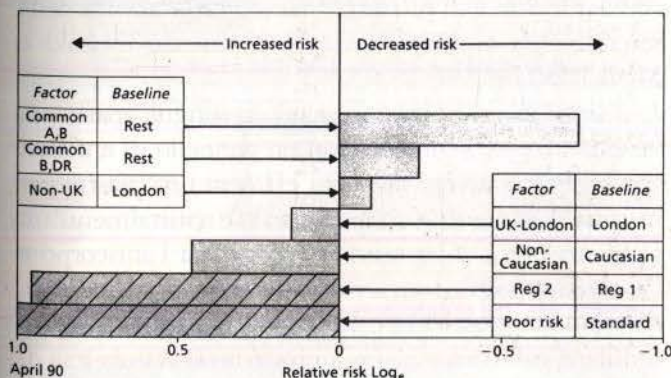


Fig. 12 – The probability of late search failure. Schematic representation of multifactorial analysis (epoch 2: >90d).

sia generale o spinale. Vengono praticate numerose piccole incisioni sulla cute in prossimità delle creste iliache posteriori per mezzo di particolari aghi (fig. 13, 14, 15 e 16).

Sebbene i siti di puntura nell'osso siano piuttosto numerosi è possibile ridurre il danneggiamento della cute riutilizzando i medesimi punti di entrata dell'ago. Solo raramente si deve ricorrere alla cresta iliaca anteriore o allo sterno. La rimozione di circa un litro di sangue midollare (fig. 17, 18) richiede una trasfusione di sangue che tuttavia può essere di tipo autologo. Il donatore solitamente può lasciare l'ospedale il giorno seguente all'espianto. La procedura descritta presenta alcuni gradi di rischio:

– anestesia;



Fig. 13 – Selezione dei donatori per trapianto di m.o.



Fig. 14 – Selezione dei donatori per trapianto di m.o.





Fig. 15 – Selezione dei donatori per trapianto di m.o.

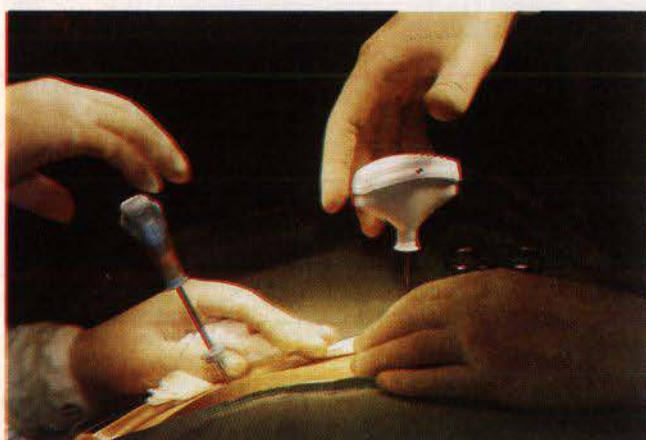


Fig. 16 – Selezione dei donatori per trapianto di m.o.

- emorragia;
- trasfusione;
- errori tecnici nella aspirazione del m.o.;
- infezione;
- dolore nei siti di aspirazione.

L'esperienza del gruppo di Seattle documenta che il tempo medio di ospedalizzazione è di tre giorni o meno.

La morbidità maggiore è dovuta al dolore nel sito di aspirazione e si presenta nell'1% dei casi. Una febbre senza apparente causa è stata osservata nel post operatorio nel 10% dei casi. Tre donatori su 1.160 hanno avuto complicazioni cardiopolmonari, due di tipo infettivo e uno ha presentato un episodio di embolia cerebrovascolare.



Fig. 17 – Selezione dei donatori per trapianto di m.o.

#### TECNICHE PER LA TIPIZZAZIONE HLA

Delle diverse tecniche sierologiche che sono state messe a punto e utilizzate per la tipizzazione tessutale, molte sono cadute in disuso. Attualmente la tecnica più standardizzata e di più largo impiego è la tecnica della microlinfocitotossicità, messa a punto da Terasaki e Mc Lelland nel 1964.

I linfociti da tipizzare, isolati da sangue eparinato, vengono messi a contatto con un pannello di antisieri specifici per i diversi antigeni HLA in una piastra per microtitolazione (in ogni pozzetto vi è naturalmente un solo anticorpo). Avvenuto il legame tra l'anticorpo e l'antigene specifico presente sulla cellula da tipizzare, l'aggiunta successiva di complemento provoca il danno cellulare, con conseguente ingresso nella cellula lesa di un colorante sopravvitalo aggiunto al pozzetto, per facilitare il rilievo dell'avvenuta reazione (reazione positiva). Se gli anticorpi non si legano alla cellula in quanto diretti



contro specificità diverse da quelle presenti sulla membrana, non attivano la cascata complementare. Le cellule non sono danneggiate e non assumono il colorante sopravitale (reazione negativa).

#### *Allestimento delle piastre tipizzanti*

1) Preparare preliminarmente lo schema di semina delle piastre che permetta di risalire ai sieri seminati e alla loro posizione nei singoli pozzetti. Identificare lo schema con un numero o una sigla di codice;

2) contrassegnare le piastre da seminare con la sigla o il numero stabilito ed eventualmente la data di preparazione;

3) riempire i pozzetti con olio minerale atossico (l'olio serve a prevenire l'essiccamento dei sieri);

4) iniettare i sieri al di sotto della superficie dell'olio;

5) ricoprire le piastre con il coperchio e conservarle a  $-30^{\circ}\text{C}$ ;

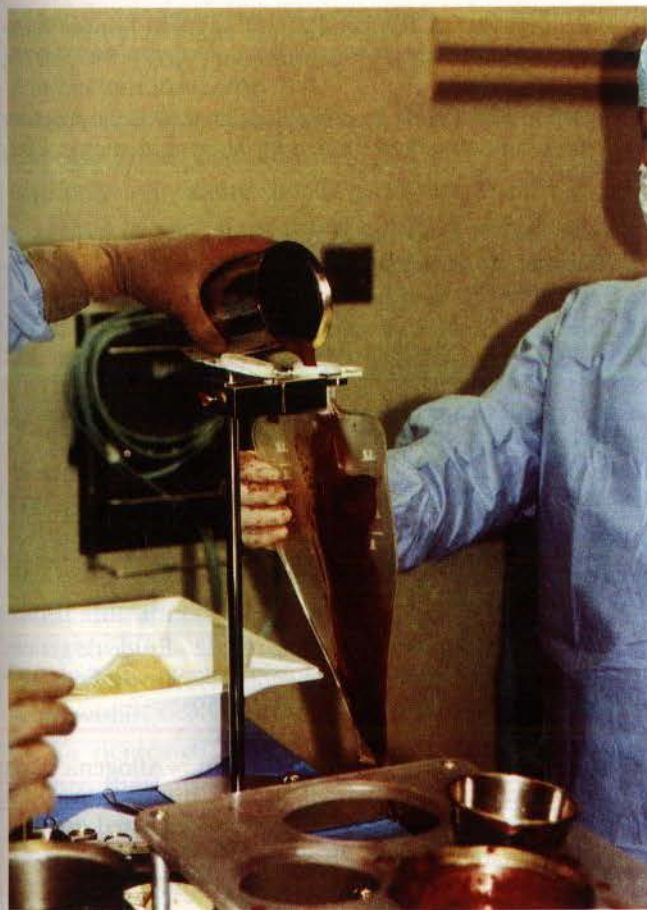


Fig. 18 – Selezione dei donatori per trapianto di m.o.

6) prelevare il sangue mediante siringa eparinata (la quantità di sangue da prelevare va calcolata tenendo conto che da ogni ml di sangue si ottengono circa 1 milione di linfociti);

7) diluire il sangue 1:2 con RPMI 1.640 addizionato di L-glutamina, eparina ed antibiotici;

8) stratificare 5 ml di sangue diluito su 2,5 ml di lymphoprep in provetta;

9) centrifugare a  $1000 \times g$  per 15' a  $18^{\circ}\text{C}$ ;

10) raccogliere le cellule all'interfacie con una pipetta di Pasteur e trasferirle in una provetta a fondo conico aggiungendo un piccolo volume di soluzione di Hanks;

11) centrifugare per 10' a  $250 \times g$ , aspirare il surnatante e risospendere il fondello in 5 ml. di soluzione di Hanks;

12) ripetere due volte il lavaggio con le stesse modalità;

13) risospendere le cellule e contarle in camera contaglobuli;

14) sospendere i linfociti da tipizzare in terreno di McCoy alla concentrazione di 2 milioni di cellule per ml.

15) scongelare le piastre tipizzanti e controllare accuratamente la presenza del siero in ogni pozzetto;

16) aggiungere un microlitro di sospensione cellulare ad ogni pozzetto mediante microsiringa;

17) incubare le piastre a temperatura ambiente: 30' per la tipizzazione degli antigeni HLA-A, B e C; 60' per gli antigeni HLA-DR e DQ;

18) aggiungere con un multidispenser cinque microlitri di complemento/pozzetto;

19) incubare a temperatura ambiente per 60' o 120' rispettivamente per gli antigeni HLA-A, B, C e per gli antigeni di classe II;

20) aggiungere 5 microlitri di eosina al 5% ad ogni pozzetto;

21) incubare per 2-3' a temperatura ambiente;

22) aggiungere ad ogni pozzetto 10 microlitri di formalina;

23) dopo 4' mettere sulla piastra il vetrino coprioggetto;

24) richiudere la piastra con il proprio coperchio e riporla a  $4^{\circ}\text{C}$ .

La lettura dei risultati può essere effettuata dopo alcune ore, tempo necessario per la sedimentazione delle cellule sul fondo del pozzetto. Nella lettura del test i controlli positivi servono per valutare l'attività del complemento. Nel caso della tipizzazione per antigeni DR essi sono inoltre indicativi del grado di arricchimento dei linfociti B. I controlli negativi servono a valutare il background spontaneo di lisi (percentuale di cellule



morte presenti già in partenza nella sospensione cellulare). Di tale background bisogna tener conto nella lettura del test effettuando una adeguata correzione del punteggio attribuito alle singole reazioni. Il giudizio sulla positività o sulla negatività della reazione è basato sulla percentuale di cellule morte presenti nei singoli pozzetti.

## CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Il donatore ideale per il BMT resta un donatore consanguineo HLA genotipicamente identico in buona salute. Laddove tale donatore esiste la sua identificazione attraverso le tecniche sierologiche dei membri della famiglia è relativamente rapida. Sfortunatamente, solo un terzo dei potenziali riceventi di BMT presenta un tale donatore disponibile.

L'utilizzazione di un donatore fenotipicamente HLA compatibile o incompatibile per un solo locus aumenta le possibilità di trovarlo all'interno di una famiglia fino al 10%. Per la maggior parte dei pazienti che non dispongono di un donatore consanguineo viene effettuata la ricerca di un donatore non consanguineo.

L'UD-BMT è frequentemente associato con una elevata incidenza di GVHD acuta e una sopravvivenza inferiore rispetto ai ID-BMT; tuttavia la procedura rappresenta l'unica possibilità di terapia per un elevato numero di pazienti affetti da emopatie maligne. Per tali motivi si comprende facilmente quale sia l'importanza di avere una banca dati di donatori di m.o. il più possibile vasta e rapidamente consultabile, per permettere al paziente candidato al BMT non solo di identificare il donatore idoneo ma anche di trovarlo nel più breve tempo possibile.

Perché questo sia possibile è necessaria una strategia divulgativa che coinvolga, in maniera capillare, non solo le varie associazioni di malati ma anche e soprattutto quei serbatoi di potenziali donatori giovani come, ad esempio, la scuola e le Forze Armate.

**Riassunto.** – Gli Autori, nel presente lavoro, spiegano qual'è il significato e l'importanza di avere una banca dati di donatori di midollo osseo, analizzando i diversi aspetti che conducono all'identificazione del donatore ideale.

**Résumé.** – Les Auteurs, dans cette oeuvre, expliquent quelle est la signification et l'importance d'avoir une Banque des Données relatives aux Donneurs de Moelle Osseuse et analysent les différents aspects qui mènent à l'identification du donneur idéal.

**Summary.** – The Authors described how is the selection of donors for bone marrow transplantation and the novel HLA typing techniques. If marrow transplantation remains the treatment of choice for a wide range of disorders and interest in the procedure continues to increase at the current rate, the demand for unrelated donors is likely to increase.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Gatti R.A., Meuwissen H.J., Allen H.D. et al.: «Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency». *Lancet*, ii, 1366-1369, 1968;
- 2) Bortin M.M.: «A compendium of reported human bone marrow transplants». *Transplantation*, 9, 571-587, 1970;
- 3) Thomas E.D., Storb R., Clift R.A. et al.: «Bone marrow transplantation». *New England Journal of Medicine*, 292, 832-843, 895-902, 1975;
- 4) Bortin M.M. & Rimm A.A.: «Increasing utilisation of bone marrow transplantation». *Transplantation*, 48, 453-458, 1989
- 5) Powles R.L., Morgenstern G.R., Kay H.E.M. et al.: «Mismatched family donors for bone marrow transplantation as treatment for acute leukaemia». *Lancet*, i, 612-615, 1983;
- 6) Beatty P.G., Clift R.A., Mickleson E.M. et al.: «Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings». *New England Journal of Medicine*, 313, 765-771, 1985;
- 7) Jammet H., Mathe G., Pendic B. et al.: «Etude de six cas d'irradiation totale aigue accidentale». *Revue Française Etudes Cliniques Biologie*, 4, 210, 1959;
- 8) Speck B., Zwaan F.E., van Rood J.J. et al.: «Allogenic bone marrow transplantation in a patient with aplastic anaemia using a phenotypically HLA identical unrelated donor». *Transplantation*, 16, 24-28, 1973.

## REALIZZAZIONE DI UNA BANCA DATI DI DONATORI DI MIDOLLO OSSEO NELLE FORZE ARMATE

Magg.me. Sandro Salciccia\*  
Col.me. Franco Condò\*

Dir. biol. Fiammetta Fè\*  
Cap.me. Roberto Rossetti\*\*

T. Col.me. Alessandro Forbidussi\*  
Ten. Gen.me. Mario Di Martino\*\*\*

Il trapianto di midollo osseo rappresenta attualmente l'unica terapia veramente radicale per alcune malattie congenite o acquisite di interesse ematologico. Possono essere prese in considerazione in tal senso alcune neoplasie emopoietiche, le insufficienze midollari, gravi emoglobinopatie e vari deficit di ordine immunologico.

Tra le indicazioni al trapianto vanno inoltre ricordate le patologie secondarie ai trattamenti chemioterapici e in particolare quelle che si manifestano dopo esposizioni a radiazioni ionizzanti.

Solo in Italia sono circa un migliaio le persone malate che ogni anno possono trovare una speranza di vita nel trapianto e di queste circa la metà sono bambini.

Date le peculiari caratteristiche del tessuto in causa, il trapianto di midollo osseo è però molto diverso da quello di altri organi, poiché in questo caso sono coinvolte direttamente le cellule responsabili del sistema che regola l'attecchimento o il rigetto del trapianto stesso.

Per tale motivo il trapianto di midollo osseo è possibile con un certo margine di successo solamente tra individui tra loro compatibili, che siano cioè identici per gli antigeni di istocompatibilità (HLA). Tale eventualità, data la trasmissione di tipo mendeliano codominante degli aplotipi che codificano per le diverse classi degli antigeni HLA, si verifica statisticamente solo nel 25% dei fratelli, oltreché naturalmente nel 100% dei gemelli monovulari.

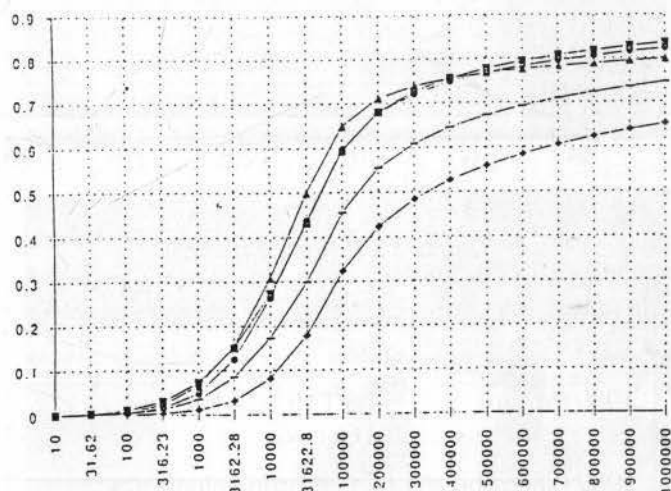
La ricerca di un donatore compatibile è un momento fondamentale dell'iter terapeutico, ma pur-

troppo le differenze immunologiche esistenti tra le persone sono tali che le possibilità di trovare un donatore compatibile, al di fuori dell'ambito familiare, sono molto scarse.

Nella popolazione bianca europea, la possibilità di trovare un soggetto HLA identico è di circa 1:100.000, ovvero di fronte a un paziente da trapiantare bisogna disporre di 100.000 donatori.

Tale possibilità teorica risulta inversamente proporzionale alla eterogeneità etnica della popolazione dei donatori e direttamente proporzionale al loro numero (Tab. 1).

Tabella 1 - Probabilità paziente-donatori della stessa razza



Numero teorico di un ipotetico registro

□ Bianchi      ◇ Neri      ▲ Nativi americani  
○ Orientali      - Ispanici

(\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.

(\*\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*\*) Comando del Corpo di Sanità dell'Esercito.



Per quanto riguarda il nostro Paese, è probabile che, disponendo di un registro nazionale comprendente 150.000 donatori, sia possibile effettuare un trapianto nell'80% dei casi. Il registro nazionale italiano, denominato RIDMO (Registro Italiano Donatori di Midollo Osseo) con sede a Genova, presso gli Ospedali Galliera, è nato nel dicembre 1988 e soprattutto negli ultimi due anni ha mostrato un notevole incremento di adesioni, tanto che nel settembre 1993 risultavano iscritti circa 40.000 donatori (Tabb. 2 e 3).

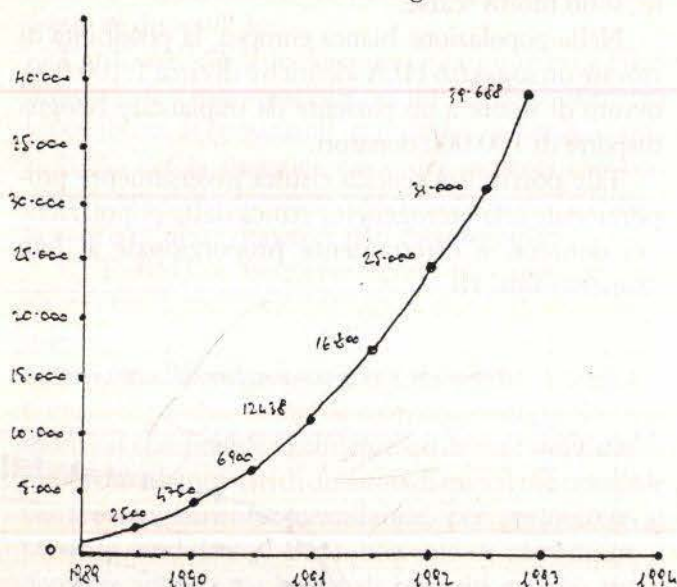
La relativa omogeneità etnica della popolazione di una regione, suggerisce la creazione a livello locale di banche dati comprendenti un numero di donatori relativamente modesto (8.000-10.000), che consentirebbe

il reperimento di soggetti compatibili, almeno per i pazienti con antigeni più comuni nella popolazione di appartenenza. Ciò non inficia ovviamente la necessità dell'esistenza di registri che operino a livello nazionale e internazionale, ai quali rivolgersi nel caso di pazienti che presentano fenotipi più rari.

Appare quindi evidente la necessità di incrementare al massimo tale numero, per far fronte quanto più e quanto prima possibile alle necessità che si prospettano nel campo dei trapianti di midollo osseo.

Prendendo in esame l'analisi dei costi sostenuti per effettuare il trapianto di midollo, si rileva che essi lievitano notevolmente quando si deve effettuare la ricerca di un donatore presso i registri di altri Paesi a causa dei dispendiosi esami preliminari e dei complessi problemi organizzativi che tale indagine comporta. Tali costi, che sono sostenuti per l'80% dal SSN e per il restante 20% dal paziente il quale spesso è costretto ad anticipare l'intera somma, si ridurrebbero sensibilmente se si potesse attingere direttamente al nostro Registro Nazionale (Tab. 4).

*Tabella 2 - Crescita del Registro Italiano*



*Tabella 3 - Il Registro Italiano*

1989	Istituzione presso il laboratorio del Galliera
1989 (Marzo)	Primo TMO da donatore volontario a Genova
1989 (Dicembre)	4.684 donatori volontari
1991 (Marzo)	Primo TMO da donatore volontario italiano
1993 (Settembre)	40.000 donatori volontari
1993 (Settembre)	54 TMO di cui 13 da registro italiano

*Tabella 4 - Spese sostenute per i TMO dal 1989 al 1993*

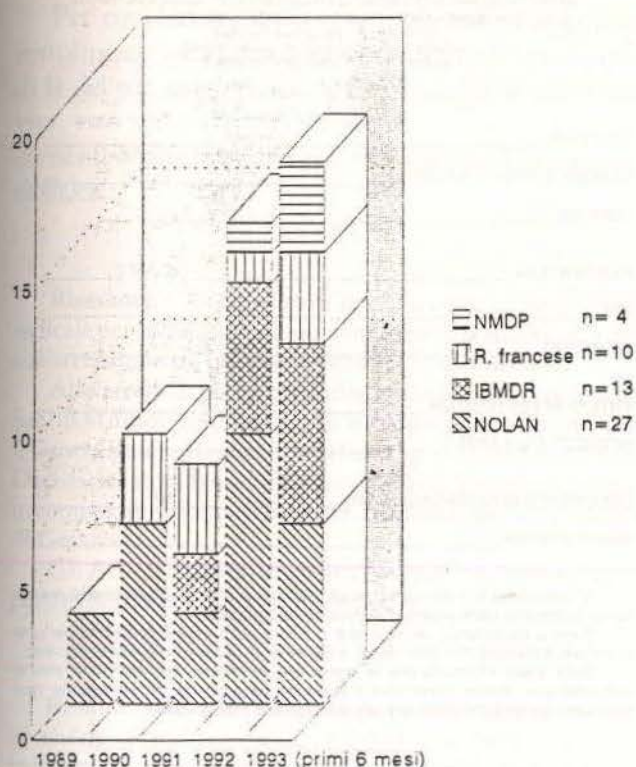
A. Nolan	746.000.000
Registro americano	642.000.000
Registro francese	533.000.000
Altri registri	338.000.000
<b>Totale</b>	<b>2.259.000.000</b>
A carico del paziente (20%)	451.800.000
A carico del SSN (80%)	1.807.200.000

Dei 54 trapianti effettuati in Italia dal 1989 al giugno 1993, tredici risultano provenire da donatori italiani e la quasi totalità di essi si riferisce agli ultimi due anni, parallelamente al crescere contemporaneo del Registro Italiano (Tab. 5).

La Sanità Militare dell'Esercito, sempre sensibile ai problemi sociali e ai valori etici della solidarietà, ha ritenuto altamente meritorio partecipare alla soluzione del problema, costituendo presso il Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito una banca dati di donatori di midollo osseo in collaborazione con la Facoltà di Medicina e Chirurgia della II<sup>a</sup> Università di Roma "Tor Vergata".



*Tabella 5 – Distribuzione negli anni e registri di provenienza dei 54 trapianti da volontario eseguiti in Italia*



Si tratta in pratica di istituire un registro di donatori di midollo osseo nell'ambito delle FF.AA., che operi a livello nazionale e che sia direttamente collegato con il Registro Nazionale, che a sua volta è in contatto con una rete internazionale.

Il personale appartenente alle FF.AA., sia per le supponibili condizioni di buona salute della categoria, sia per il forte spirito di corpo e per la generosità che di solito anima gli uomini con le stellette, rappresenta senza dubbio un notevole serbatoio di potenziali donatori. A tal riguardo si evidenzia che è stata segnalata, in via informale, la presenza di numerosi donatori appartenenti alle Forze Armate tra i volontari già inseriti nei registri di donatori di midollo gestiti da strutture civili.

Per quanto riguarda l'aspetto tecnico del programma, presso il Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito è in atto l'allestimento di un Laboratorio Centrale di Tipizzazione HLA e la creazione di una Banca Dati computerizzata.

Il volontario pervenuto al Centro Studi viene sottoposto a un semplice prelievo di sangue venoso per poter

essere tipizzato per i suoi antigeni leucocitari mediante il test di microcitotossicità (Figg. 1 e 2).

I risultati della tipizzazione e i dati personali e anagrafici del soggetto esaminato vengono quindi inseriti nel programma della Banca Dati per essere elaborati, registrati e poi trasmessi direttamente a Genova, dove contribuiranno ad ampliare il Registro Nazionale.

Alla Banca Dati del C.S.R.S.E. affluiranno anche i dati dei donatori e i risultati degli esami effettuati nei laboratori di tipizzazione che verranno allestiti presso Enti periferici della Sanità Militare, situati nelle varie Regioni Territoriali. Anche in questi laboratori opererà personale qualificato, appositamente addestrato presso il Centro Studi o presso strutture sanitarie specializzate civili.

L'altro aspetto dell'iniziativa, cioè quello riguardante il reclutamento di donatori, prevede una campagna di informazione e di sensibilizzazione da condurre in un primo tempo presso Corpi e Reparti scelti dell'Esercito,



**Figg. 1 e 2 – Realizzazione di una banca di donatori di Midollo osseo nelle Forze Armate.**



presso le forze di Polizia, presso il Corpo dei Vigili del Fuoco ecc., mentre in un secondo tempo saranno coinvolti anche tutti gli altri Corpi e Reparti delle FF.AA. a livello più generale.

Questa campagna verrà condotta mediante una serie di conferenze tenute direttamente presso le caserme a cura del personale del Centro Studi e dei collaboratori della II<sup>a</sup> Università di Roma, che congiuntamente ne hanno curato la programmazione e la realizzazione. È prevista inoltre la proiezione di una videocassetta comprendente l'illustrazione dell'iniziativa nell'ambito dell'Esercito, interventi di illustri clinici specialisti nel settore e alcune testimonianze vive e toccanti di pazienti trapiantati. Infine verranno distribuite locandine da affiggere nei posti di ritrovo del personale per una propaganda più capillare.

Nella prima fase il progetto si limita a interessare Enti, Reparti e Istituti di formazione compresi nella Regione Militare Centrale.

La sua realizzazione complessiva prevede:

a. Informazione del personale sanitario (Ufficiali e Sottufficiali) di Enti, Corpi e Reparti, al fine di fornire ad essi gli elementi conoscitivi necessari sia per la successiva azione divulgativa, sia per la corretta esecuzione delle procedure inerenti la gestione degli eventuali volontari.

b. Sensibilizzazione del personale militare in servizio permanente sulla tematica della donazione del midollo osseo (valore etico, finalità, aspetti pratici ecc.). L'opera divulgativa potrà essere estesa anche al personale di leva, limitando l'adesione dello stesso soltanto alle procedure di prima tipizzazione. L'eventuale donazione potrà essere effettuata comunque dopo il congedo.

c. Raccolta delle adesioni sulla base del consenso informato del soggetto volontario, reso per iscritto al Dirigente del Servizio Sanitario dell'Ente di appartenenza (Tab. 6).

d. Avvio dei soggetti idonei al Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito, ove verrà effettuato il prelievo ematico per la prima tipizzazione di istocompatibilità.

e. Inserimento dei dati anagrafici e del fenotipo HLA del soggetto nella banca dati.

f. Verifica periodica annuale dello stato di salute, della idoneità alla donazione e della persistente motivazione e adesione.

La fase successiva, che comprende la donazione vera e propria e le relative analisi preliminari, verrà eseguita, almeno per il momento, presso le strutture autorizzate operanti per conto del SSN.

Tabella 6

# CENTRO STUDI E RICERCHE DELLA SANITA' DELL'ESERCITO

BANCA DATI DONATORI DI MIDOLLO OSSEO  
Laboratorio di Tipizzazione Tissutale  
Via Santo Stefano Rotondo, 4 - 00184 ROMA  
Telefono 06/70491554 - 06/47358964-5

COGNOME \_\_\_\_\_ NOME \_\_\_\_\_

COMUNE E DATA DI NASCITA \_\_\_\_\_

CONIUGE \_\_\_\_\_

RESIDENTE IN \_\_\_\_\_ (C.A.P.) \_\_\_\_\_

VIA \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_

TELEFONO \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

ENTE DI APPARTENENZA \_\_\_\_\_

INDIRIZZO DELL'ENTE \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DI RICONOSCIMENTO \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_

RILASCIATO DA \_\_\_\_\_ IL \_\_\_\_\_

Io sottoscritto dò il mio consenso affinché i risultati della tipizzazione HLA a cui vengo sottoposto siano inseriti in archivio computerizzato.

Sono a conoscenza del fatto che in futuro potrò essere contattato per una eventuale donazione di midollo osseo a favore di un paziente in attesa di trapianto.

Sono stato informato che la donazione di midollo non comporta alcuna menomazione. Resta inteso che il presente assenso da me sottoscritto non costituisce un impegno alla eventuale donazione di midollo osseo.

In fede \_\_\_\_\_

Luogo e data \_\_\_\_\_

L'UFFICIALE MEDICO

Risulta evidente l'estrema delicatezza e serietà con cui deve essere condotta la fase di approccio al donatore, con la chiara ed esplicita informazione sulle modalità esecutive dell'eventuale trapianto. Questo momento risulta cruciale per una serie di motivi:

1. L'unico vero ostacolo che il donatore può intravedere nella donazione è rappresentato dall'anestesia generale cui deve essere sottoposto al momento del prelievo di midollo.

2. Per lo stesso motivo il personale sanitario deve ben valutare anche l'idoneità fisica del candidato e il suo grado di maturità nei confronti del gesto per cui si dichiara disponibile.

3. L'entità dei costi, anche solo iniziali (trasporto dei donatori, tipizzazione HLA, tempi di lavoro) dell'adesione al programma.

4. Infine e in particolare il problema etico sociale in cui il donatore si trova coinvolto una volta iscritto nel

registro, poiché da quel momento egli risulta una pedina molto importante su cui l'intera struttura deve poter contare in caso di necessità.

Per concludere, un concetto ci sembra opportuno sottolineare sulla donazione di midollo emopoietico: al di là del suo scopo primario che è quello di salvare una vita, esso risulta essere l'unico trapianto d'organo che consente al donatore di conservare appieno la sua integrità fisica.

**Riassunto.** — Il trapianto di midollo osseo è l'unica terapia radicale per combattere alcune patologie, ma la difficoltà della sua attuazione sta nel reperimento dei donatori.

Allo scopo di partecipare alla soluzione del problema, la Sanità Militare dell'Esercito ha ritenuto utile istituire presso il Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito una Banca Dati di donatori di midollo osseo operante in ambito militare, in contatto diretto con il Registro Nazionale dei donatori civili di Genova.

Gli AA. descrivono in questo lavoro le modalità operative per la realizzazione di tale iniziativa.

**Résumé.** — La transplantation de moelle osseuse représente la thérapie radicale unique pour combattre quelques pathologies, mais la difficulté de sa réalisation consiste dans la recherche des donneurs.

Dans le but de participer à la solution du problème la Santé Militaire de l'Armée a jugé utile instituer près du Centre d'Etudes et Recherches de la Santé de l'Armée une Banque-Données de donneurs de moelle osseuse dans le cercle militaire

qui opère avec la collaboration du Registre National des donneurs civils de Gênes.

Les Auteurs décrivent les modalités de la réalisation de cette initiative.

**Summary.** — Bone marrow transplantation is the only radical therapy for some human diseases, but it's difficult to put in practice because of donors' deficiency.

In order to take part in the solution of this problem, the Army Medical Corp believes it's useful to found at Army Studies and Researches Center a Data Bank of bone marrow military donors, collaborating with National Donors Register of Genoa.

The AA. delineate in this work the way to carry out such enterprise.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Beatty P.G.: «Results of allogenic bone marrow transplantation with unrelated or mismatched donors». Seminars in oncology, vol. 19, June 1992;
- 2) Dini G.: «Il trapianto di midollo osseo da donatori volontari». Istituto G. Gaslini, Genova, nov. 1993;
- 3) Maccarone D., Papola F. et al.: «Trapianto di midollo osseo da donatore non consanguineo: compatibilità HLA». XXI Congr. Soc. Ital. Trapianti d'organo, Milano, sett. 1991;
- 4) Rizzolo L., Marchesi S.: «HLA e trapianto di midollo osseo». Abs. da Il maggior sistema di istocompatibilità nell'uomo. Curtoni, Illeni e Reali eds., Milano, 1993;
- 5) Thomas E.D., Storb R., Clift R.A. et al.: «Bone marrow transplantation». N. Engl. J. Med., 292, 1975.



## GRAFT VERSUS HOST DISEASE ACUTA E CRONICA

Cap.me. Roberto Rossetti\*

Dott. Fabrizio Franchi\*\*\*

Col.me. Franco Condò\*\*

Il trapianto di midollo allogenico (BMT) è stato ritenuto efficace nel trattamento di un gran numero di malattie maligne e non (Fig. 1) (Fig. 2).

Un uso più estensivo di questa terapia è limitato in parte dal rischio di sviluppare una graft versus host disease acuta (aGVHD). Questa complicanza si verifica quando i linfociti T del donatore riconoscono i tessuti del ricevente come estranei e scatenano una vigorosa risposta immune (Fig. 3) (Fig. 4).



Fig. 1

Nonostante i tentativi di identificare ed usare coppie donatore/ricevente compatibili, l'aGVHD ancora contribuisce in maniera determinante alla morbidità ed alla mortalità associati al BMT. Nonostante un antigene leucocitario umano (HLA) compatibile, con una coltura

mista linfocitaria non reattiva tra cellule del donatore e cellule del ricevente, l'aGVHD si verifica in circa il 50% dei casi. Numerosi tentativi sono stati fatti per migliorare la disponibilità di midollo per i pazienti ai quali manca un donatore consanguineo HLA compatibile, usando donatori compatibili non consanguinei e non

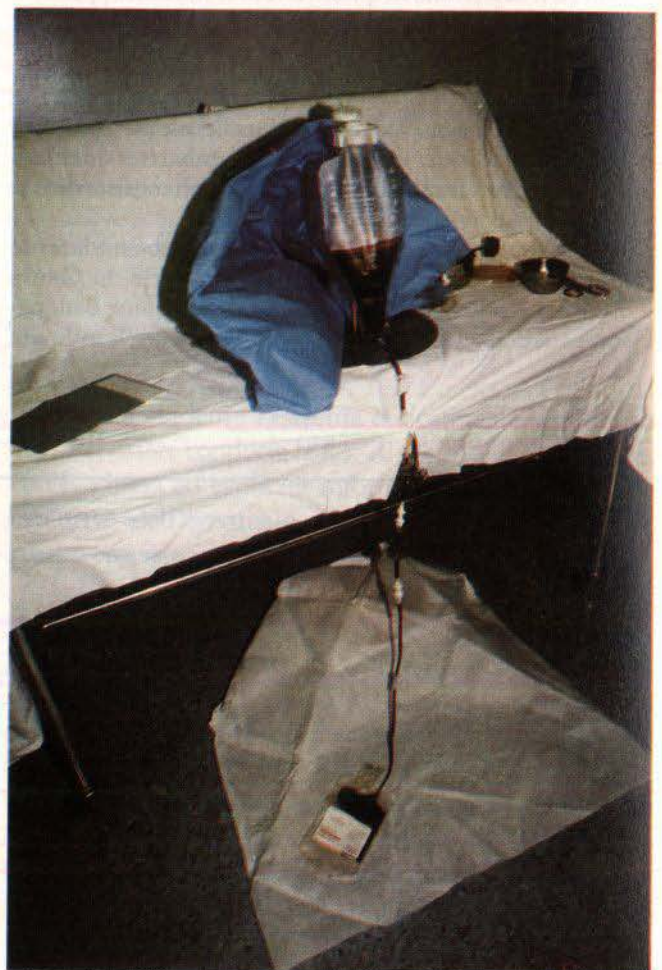


Fig. 2

(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.

(\*\*\*) III<sup>a</sup> Clinica Medica – Policlinico Umberto I di Roma.



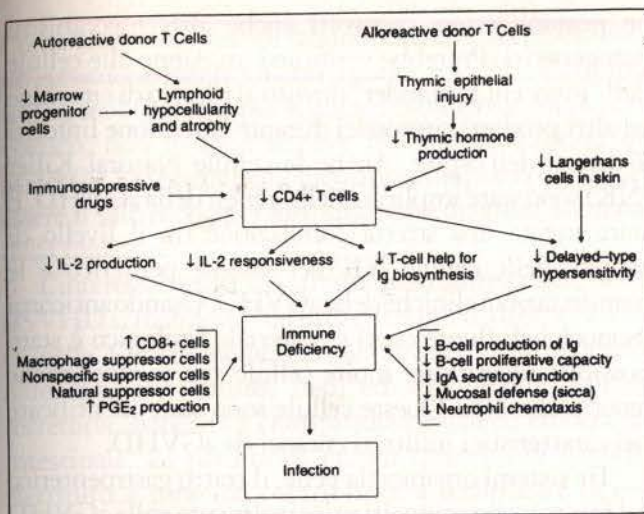


Fig. 3 – The multiple components of the immune deficiency and infectious susceptibility of patients with chronic GVHD. Ig, immunoglobulin; IL-2, interleukin-2; PG, prostaglandin. Adapted with permission from (14).

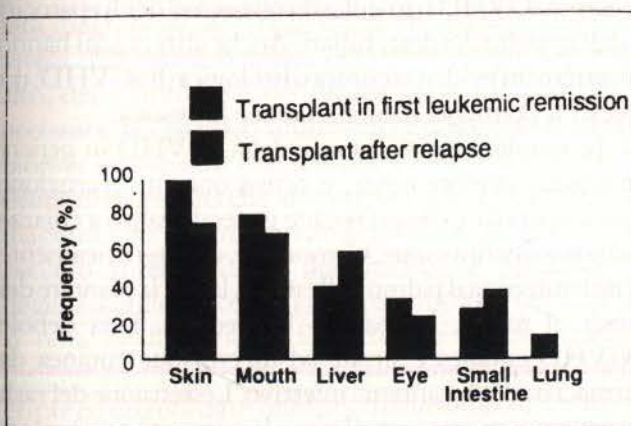


Fig. 4 – Organ involvement in GVHD. Adapted with permission from (14).

HLA compatibili. Sfortunatamente questi sforzi hanno condotto ad una incidenza persino più alta di aGVHD. Comunque, quando sono usati dei donatori alternativi in pazienti ai quali manca un donatore consanguineo compatibile, l'uso di una più importante immunosoppressione del ricevente, e la riduzione della quota T linfocitaria del midollo ha portato ad una diminuzione dell'incidenza della aGVHD.

Allo stesso tempo, questi interventi potrebbero aumentare significativamente la morbidità per BMT. Lo sviluppo di tecniche più sensibili per la tipizzazione

tissutale consentirà una più accurata previsione del rischio di sviluppare una aGVHD. L'uso di queste tecniche potrebbe rendere disponibili ulteriori informazioni per la scelta della terapia più appropriata per prevenire la aGVHD nelle singole situazioni cliniche.

Lo sviluppo di una aGVHD richiede la pronta istituzione della terapia per arrestare i processi del riconoscimento e della risposta immunitaria. Sebbene le manifestazioni cliniche di questa complicanza siano ben documentate e descritte, la diagnosi precoce è spesso difficile nei pazienti trapiantati con problemi clinici importanti. La individuazione di reperti clinici caratteristici suggestivi per una aGVHD in pazienti a rischio richiede l'uso di procedure diagnostiche aggressive e l'istituzione di appropriate terapie.

Il trattamento di una aGVHD da moderata a severa con un singolo agente farmacologico conduce ad una risposta parziale o completa in circa il 40% dei pazienti. Un terzo di questi pazienti con aGVHD non migliora, necessitando di ulteriori terapie. L'incidenza della resistenza della aGVHD alla terapia standard è più alta nei pazienti che ricevono il midollo da donatori non consanguinei. I regimi terapeutici correntemente utilizzati per il trattamento della aGVHD severa non elimina il rischio di sviluppare una GVHD cronica. Il miglioramento dei risultati a lungo termine dei BMT dipenderà in parte dallo sviluppo di protocolli di trattamento in grado di produrre un rapido e persistente miglioramento dei sintomi della aGVHD, con l'eliminazione delle complicazioni che si possono verificare in seguito.

#### aGVHD: EZIOLOGIA E MANIFESTAZIONI (Tab. 1)

L'aGVHD si manifesta 20-100 giorni dopo un trapianto di midollo osseo allogenico (ABMT). Tre sono i requisiti fondamentali per lo sviluppo di questa complicanza:

- 1) devono essere presenti cellule immunocompetenti nel midollo trapiantato;
- 2) i tessuti del ricevente devono esprimere antigeni capaci di determinare una risposta immune delle cellule del midollo trapiantato;
- 3) il ricevente deve essere immunologicamente incompetente.

I linfociti T sono le cellule del donatore responsabili della reazione immune aggressiva associata alla aGVHD. La presenza di una infiltrazione linfocitaria dei tessuti affetti da aGVHD suggerisce un ruolo di primo



Table 1

## Graft vs. Host Disease

## Grading GvHD

## Grading of Individual Organ Systems

Organ	Grade	Description
<u>Skin</u>	+1	Maculopapular eruption over < 25% of body area
	+2	M-P eruption over 25-50% of body area
	+3	Generalized erythroderma
	+4	Generalized erythroderma with bullous formation and often with desquamation
<u>Liver</u>	+1	Bilirubin 2.0-3.0 mg/dl; SGOT 150-750 IU
	+2	Bilirubin 3.1-6.0 mg/dl
	+3	Bilirubin 6.1-15.0 mg/dl
	+4	Bilirubin >15.0 mg/dl
<u>Gut</u>	+1	Diarrhea >30 ml/kg or >500 ml/day
	+2	Diarrhea >60 ml/kg or >1000 ml/day
	+3	Diarrhea >90 ml/kg or >1500 ml/day
	+4	Diarrhea >90 ml/kg or >2000 ml/day; or severe abdominal pain with or without ileus

Overall Grade<sup>1</sup>

Grade	Skin	Liver	Gut	Performance
I	+1 to +2	0	0	0
II	+1 to +3	+1 and/or	+1	0-1
III	+2 to +3	+2 to +4 and/or	+2 to +3	2-3
IV	+2 to +4	+2 to +4 and/or	+2 to +4	3-4

1 If no skin disease the overall grade is the higher single organ grade.

piano di queste cellule nel produrre le manifestazioni cliniche. L'eliminazione dei linfociti T dal midollo osseo che intende donare è associata ad una minore incidenza di GvHD (Fig. 3).

La reazione immune dei linfociti T del midollo trapiantato potrebbe essere generata dal riconoscimento di antigeni differenti sui tessuti del ricevente. Dopo questa stimolazione allogenica si verifica una proliferazione ed attivazione dei cloni citotossici T linfocitari che sono responsabili della aGVHD. Le differenze antigeniche del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) hanno una grandissima importanza nella patogenesi di questa reazione. Comunque, anche gli antigeni del sistema minore di istocompatibilità possono essere riconosciuti dai T linfociti e possono contribuire alla determinazione delle manifestazioni cliniche della malattia. In questa reazione

ne possono essere coinvolti anche altri meccanismi patogenetici. Potrebbe verificarsi un danno alle cellule dell' "innocent bystander" dovuto al rilascio di citochine ed altri prodotti citotossici durante la reazione linfociti T-tessuti dell'ospite. Anche le cellule Natural Killer (NK) sono state implicate nella genesi della aGVHD. È stata notata una stretta correlazione tra il livello di attività delle cellule NK nel sangue periferico e le manifestazioni cliniche della aGVHD. Usando anticorpi monoclonali fluorescenti e materiale istologico è stato possibile identificare molte cellule con caratteristiche fenotipiche NK. Queste cellule sono state identificate nei caratteristici infiltrati cutanei da aGVHD.

Tre sistemi organici (la pelle, il tratto gastroenterico e il fegato) sono coinvolti principalmente nella aGVHD (Fig. 4).

Attraverso prelievi biotici è stato possibile notare delle caratteristiche lesioni consistenti in una distruzione epiteliale associata ad un infiltrato infiammatorio. Nel tratto gastroenterico e nella pelle sono stati notati degenerazione e necrosi di singole cellule epiteliali. Nel fegato la aGVHD si manifesta con necrosi degli epatociti e dell'epitelio dei dotti biliari. Anche altri organi hanno mostrato un'evidenza clinica o istologica di aGVHD: tra questi il polmone, il cuore, i reni e la vescica.

Le manifestazioni cutanee della aGVHD in genere insorgono precocemente, e consistono in un'eruzione maculopapulare che può essere generalizzata o a chiazze nella sua distribuzione. Comunque, caratteristicamente il rash interessa il palmo delle mani, la faccia plantare dei piedi, il torace, le spalle e le orecchie. Una debole aGVHD cutanea è simile ad un'eruzione cutanea da farmaci o ad un esantema infettivo. L'estensione del rash in genere aumenta verso il viso e le estremità e può essere pruriginoso oppure indolente. Un esame biotico di una eruzione cutanea minima in genere non aiuta nella diagnosi differenziale. Un'esacerbazione della aGVHD cutanea può portare ad un eritoderma generalizzato, con formazione di bolle e desquamazione.

Un interessamento epatico nella aGVHD si manifesta classicamente con un ittero colestatico dovuto ad un danneggiamento precoce dell'epitelio dei dotti biliari. Comunque, nel corso della malattia può verificarsi precocemente un rialzo delle transaminasi e della fosfatasi alcalina. Un modico ittero ed epatomegalia insorti inizialmente nel corso di una aGVHD possono essere progressivi, con lo sviluppo di ascite ed insufficienza epatica come può verificarsi nei casi più seri. Nel corso di un BMT numerosi sono gli insulti a carico del fegato.



Come risultato, i test di laboratorio, che documentano un'elevazione degli enzimi epatici e della bilirubina serica, sebbene utili per seguire l'evoluzione del danno epatico, non lo sono sempre nel fare la diagnosi di aGVHD. Un esame istologico di una biopsia epatica può essere il solo modo per formulare una diagnosi accurata della malattia.

L'interessamento del tratto gastrointestinale nella aGVHD si manifesta con un gran numero di espressioni cliniche. Queste includono l'anoressia, dolore addominale, nausea, vomito, ileo, ed abbondante diarrea secretoria, associata a crampi addominali ed emorragia intestinale. La perdita di grandi quantità di liquidi, elettroliti e proteine contribuisce a complicare la gestione del paziente e ad aumentare la mortalità associata ad una severa aGVHD.

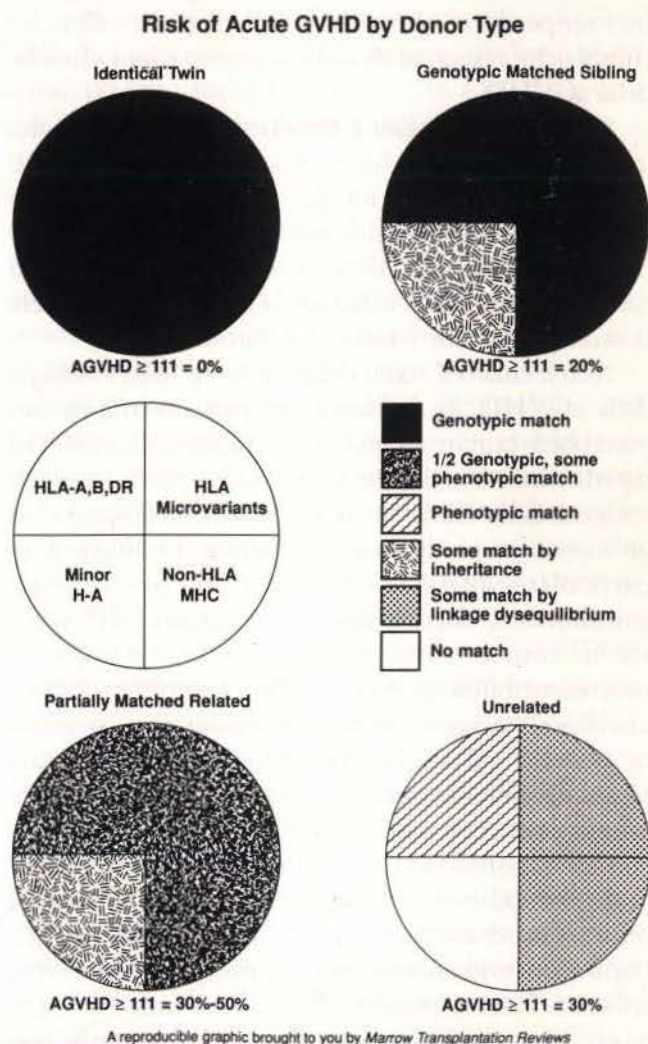
Come nel caso di una aGVHD epatica, i reperti clinici associati con questa reazione nel tratto gastroenterico possono avere un gran numero di cause differenti. La diagnosi definitiva dipende dall'esame istologico di un prelievo biotico. Una biopsia rettale consente un'accurata diagnosi di aGVHD, anche in assenza di diarrea severa. Un esame biotico del tratto gastrointestinale alto, dello stomaco e del piccolo intestino può essere necessario nei pazienti sintomatici già sottoposti ad una biopsia rettale non diagnostica. Come nel caso di un esame di biopsia rettale, una precoce aGVHD può essere diagnosticata su prelievo biotico dello stomaco o del piccolo intestino che documenti la presenza di degenerazione mucosa. Con la progressione del quadro, si nota la distruzione di numerose cellule mucose, insieme ad un accumulo di "karvorrexix debris" nelle cripte ed un infiltrato linfocitico delle mucose. I villi e le cellule mucose vanno incontro a distruzione progressiva e si sviluppa edema della sottomucosa.

#### PREVENZIONE DELLA aGVHD: PREVISIONE DEL RISCHIO E SELEZIONE DEI DONATORI

Un primo ragionevole passo nella direzione della prevenzione è l'identificazione delle caratteristiche dei donatori e dei riceventi associate ad un alto rischio di sviluppare una aGVHD. I fattori di rischio associati a questa complicanza sono (Tab. 2):

- 1) un'incompatibilità tra donatore e ricevente dovuta al sesso (in particolare tra un donatore femmina e un maschio ricevente);
- 2) l'età;

Table 2 – Risk of Acute GVHD by Donor Type



- 3) le infezioni;
- 4) gli HLA;
- 5) gli antigeni di istocompatibilità minori.

Alcuni studi hanno dimostrato che l'incompatibilità di sesso tra donatore e ricevente è associata ad una maggiore incidenza di aGVHD, in particolare per la coppia donatore femmina/ricevente maschio. È stato evidenziato che l'aumentata incidenza di aGVHD è legata alla multiparità delle femmine donatrici. L'esposizione di queste donne a numerosi antigeni durante la gravidanza può sensibilizzarle ai loro rispettivi riceventi. Comunque, l'uso di femmine donatrici non alloimmunizzate per maschi riceventi è associato con un rischio aumentato di aGVHD. Un altro fattore che probabilmente contribuisce alla aumentata incidenza della aGVHD è l'espressione dell'antigene H-Y sulle



cellule del maschio ricevente. Questo antigene costituisce un elemento della classe I del complesso minore di istocompatibilità bersaglio delle cellule effettrici citotossiche responsabili delle manifestazioni cliniche della aGVHD.

Anche l'età avanzata è responsabile di una più alta incidenza di aGVHD. In generale i pazienti con età >20 anni hanno un maggior rischio di sviluppare una aGVHD. Anche l'età del donatore sembra essere associata ad una maggiore incidenza di aGVHD. Comunque in tutti i suddetti casi la motivazione prima sembra essere la multiparità delle femmine donatrici.

Non è chiaro il ruolo delle infezioni nella eziologia della aGVHD. Le infezioni del paziente trapiantato potrebbero portare ad una generalizzata attivazione del sistema immune, con un'aumentata espressione degli antigeni della classe I e II sui tessuti dell'ospite e ad un'aumentata produzione di citochine. I linfociti T, in particolare quelli di un donatore previamente sensibilizzato, rispondono contro antigeni HLA ma anche contro antigeni del sistema minore di istocompatibilità. Si può verificare l'amplificazione di una risposta tipo graft versus host durante una attivazione generalizzata del sistema immune anche se associata ad una infezione. I tentativi di preservare il paziente dalle infezioni ponendolo in un ambiente quanto più asettico non hanno portato ad alcun serio beneficio. L'utilizzazione di questi ambienti protetti si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza di aGVHD nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo per il trattamento dell'anemia aplastica. Invece, i pazienti affetti da leucemia e sottoposti a trapianto, pur soggiornando in ambienti simili, non hanno mostrato una diminuita incidenza di questa complicanza. Alcuni studi usando degli antibiotici orali per la disinfezione della gola hanno dimostrato che la presenza di alcuni batteri può aumentare la gravità dell'aGVHD. L'aumentata incidenza di aGVHD che si verifica nei pazienti non sottoposti a trattamento con Trimetoprim-sulfametossazolo può essere in parte dovuta alla mancata bonifica della gola.

L'evidenza sierologica di una pregressa infezione da virus herpetico, Varicella Zoster, o da Cytomegalovirus è associata con una aumentata incidenza di aGVHD (Fig. 5) (Fig. 6).

L'infezione attiva da Cytomegalovirus, che sia il risultato di una nuova esposizione all'agente infettivo o la riattivazione di un'infezione latente, è associata con un aumentato rischio di aGVHD.

La vigorosa risposta immune determinata dalle cellu-

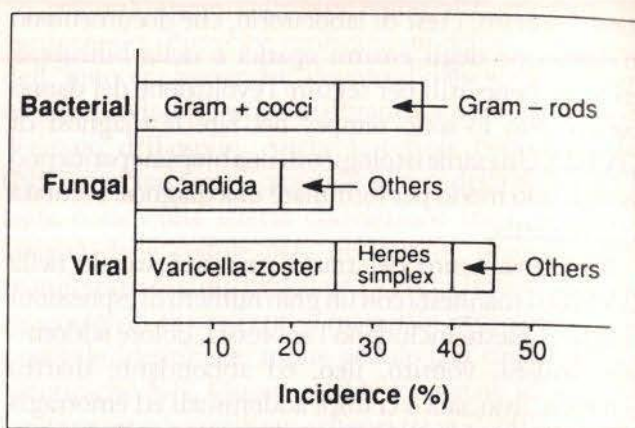


Fig. 5 – Etiology of infections occurring at least six months after HLA-identical sibling marrow transplantation for hematologic malignancy or severe aplastic anemia. Adapted with permission from (14).

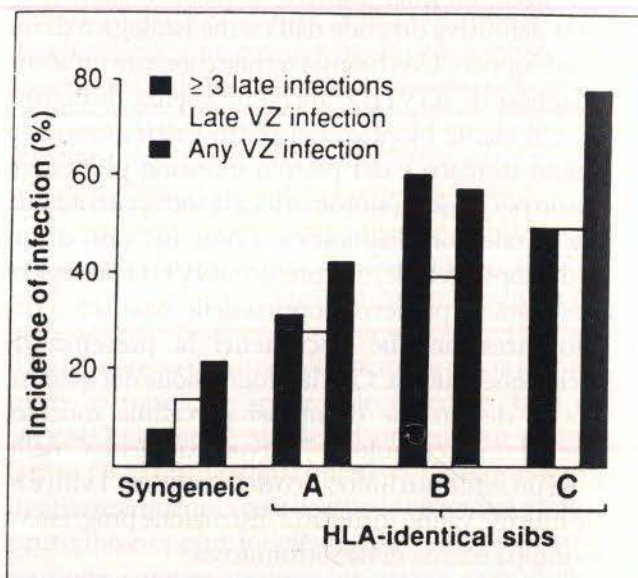


Fig. 6 – Infections in patients given syngeneic marrow transplants or HLA-identical sibling marrow transplants (A) without chronic GVHD or circulating T-suppressor cells; (B) with chronic GVHD but no detectable circulating T-suppressor cells or (C) with chronic GVHD and circulating T-suppressor cells. VZ varicella-zoster infection. Adapted with permission from (14).

le del donatore sensibilizzato potrebbe essere responsabile dello sviluppo di una aGVHD clinicamente significativa. La tendenza alla diminuzione dell'incidenza di questa complicanza usando una profilassi con siero



iperimmune anti-Cytomegalovirus può significare che tale trattamento potrebbe essere utile nel prevenire la aGVHD.

Il fattore più importante da considerare per la prevenzione della aGVHD è l'espressione, sia sulle cellule del donatore che su quelle del ricevente, dei prodotti glicoproteici del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC). Questi markers di superficie sono anche noti come antigeni leucocitari umani (HLAs). I prodotti dei geni per il MHC, che sono situati sul braccio corto del cromosoma 6, hanno una importanza cruciale nel regolare la risposta immune. Il riconoscimento del ruolo dell'HLAs nel riconoscimento immune e nella relativa risposta ha avuto un'importanza fondamentale per il progresso del BMT. Il fallimento dei primi tentativi di BMT in pazienti immunodeficienti, prima dello sviluppo delle tecniche atte ad individuare l'espressione degli HLA sulla superficie cellulare, è stato spesso da ascrivere al mancato attecchimento del midollo o allo sviluppo di una aGVHD letale. Lo sviluppo di metodiche sierologiche e di tecniche di coltura mista linfocitaria (MLC) ha consentito l'individuazione di coppie donatore/ricevente HLA-compatibili. In seguito, il numero di BMT condotti con successo è progressivamente migliorato in parte per la diminuita incidenza della aGVHD.

La tipizzazione cellulare standard è basata sull'espressione dei prodotti dei geni dell'HLA. Questa tipizzazione consiste in

a) un'analisi sierologica basata su un dosaggio di microcitotossicità;

b) sulla reattività della MLC.

I tipici antisieri che sono usati clinicamente per svelare la specificità degli alleli dei loci HLA-A e B di classe I e del locus HLA-DR di classe II, sono ottenuti da donatrici femmine multipare. La presenza di specificità HLA particolari come l'HLA-B18, -CW14, -BW21, -B49, e B50 è associata con un aumentato rischio di aGVHD nei trapianti di midollo che usano un donatore HLA compatibile. Questo significa che i reagenti disponibili per le analisi sierologiche di questi loci genetici non sono sufficientemente sensibili per individuare significative differenze tra gli antigeni HLA del donatore e del ricevente. Usando solo test sierologici, la presenza di loci HLA-A e -B identici tra coppie donatore/ricevente familiari è associata con il 95% di probabilità che il sistema maggiore di istocompatibilità sia anch'esso identico. I linfociti di queste coppie donatore/ricevente dovrebbero essere reciprocamente non reattivi nella MLC, nonché con il test di compatibilità per l'HLA-D.

La reattività in MLC nella direzione donatore versus ricevente è il migliore indice predittivo dell'insorgere di una graft vs host disease. I criteri interpretativi per la MLC differiscono da un laboratorio all'altro. Molti fattori possono influire sulla percentuale di risposta relativa, tra questi la malattia dalla quale è affetto il ricevente, la chemioterapia somministrata recentemente e la tecnica usata per processare le cellule utilizzate nel test. I linfociti che vengono usati nella MLC sono attivati con una preincubazione con fitoemoagglutina ed interleuchina 2 (IL-2). Questa attivazione determina un aumento della percentuale di risposta molto utile per una precisa interpretazione dei risultati.

Nonostante l'uso di coppie HLA compatibili e con MLC non reattive, l'aGVHD rimane un problema di frequente riscontro. Persino usando intense terapie immunosoppressive come profilassi, l'aGVHD si verifica ancora nel 70% o più dei pazienti. Quindi non deve sorprendere che i BMT eseguiti con coppie donatore/ricevente familiari non HLA-compatibili siano associati ad un più alto rischio di sviluppare una aGVHD da moderata a severa. L'insorgenza del quadro è molto più precoce in questi pazienti. Una recente review sul BMT usando donatori familiari HLA non identici ha valutato gli effetti di gradi differenti di incompatibilità HLA sulla aGVHD. I risultati suggeriscono che il rischio di una aGVHD non aumenta proporzionalmente con l'aumento del grado di incompatibilità HLA che interessi 2 o 3 loci. Comunque uno studio successivo su BMT che usavano donatori familiari HLA non identici dimostrò una più alta incidenza di aGVHD grave nei trapianti che usavano coppie con un'incompatibilità di 2 o 3 loci, paragonandoli a coppie con un'incompatibilità di un solo locus. Il rischio di sviluppare una aGVHD in trapianti con antigeni HLA di classe I o II differenti, è simile se viene usato il solo Methotrexate come profilassi. Un regime profilattico più intensivo, con l'associazione Methotrexate-Ciclosporina, determina una minore incidenza di aGVHD nei trapianti con una disparità HLA di classe I, ma nessun miglioramento nel prevenire l'aGVHD nei pazienti che ricevevano un midollo con una disparità di classe II.

L'uso di donatori non familiari, nonostante sia limitato da problemi logistici, è una opzione molto promettente per i pazienti per i quali non è disponibile un adatto donatore familiare. In generale, coloro che ricevono un midollo da donatori non familiari HLA-compatibili mostrano un'incidenza di aGVHD simile a quella dei pazienti trapiantati con un midollo da donatore familia-



re HLA-incompatibile. I riceventi un midollo da un donatore non familiare solo parzialmente compatibili hanno una più alta incidenza di questa complicanza (65-90%). Comunque, l'incidenza e la gravità del quadro di aGVHD non mostrò alcuna correlazione con il grado di incompatibilità. Come avviene nel caso di donatori familiari HLA-incompatibili, è indicato l'uso di regimi profilattici più aggressivi per prevenire l'aGVHD quando si usano donatori non familiari.

La continua insorgenza di aGVHD anche quando si usano coppie donatore/ricevente familiari perfettamente compatibili testimonia il fatto che anche altri fattori debbono essere considerati per la selezione del donatore di midollo. Una possibilità è nella direzione delle differenze antigeniche del sistema minore di istocompatibilità che sono sufficienti allo sviluppo di una aGVHD. Attualmente le metodiche in uso sono inadeguate per individuare tutte le differenze antigeniche che possono rivelarsi clinicamente significative. Dosaggi funzionali più sensibili del MLC standard potrebbero essere usati per riconoscere coppie donatore/ricevente a rischio per aGVHD. Un sistema di questo tipo è fornito dal modello dell'espanto di pelle che è stato usato per identificare i pazienti a rischio per lo sviluppo di questa complicanza.

La frequenza dei precursori dei linfociti T citotossici è sembrata correlare bene con il grado di diversità degli antigeni del MHC tra donatore e ricevente. Negli studi di coppie donatore/ricevente non familiari HLA-compatibili la presenza di questi precursori è stata dimostrata essere un buon indice per l'insorgenza dell'aGVHD. Questo reperto suggerisce che la metodica potrebbe essere usata per individuare le differenze del MHC non dimostrabili dalle analisi sierologiche standard o dalla MLC.

Sono disponibili delle tecniche che consentono l'individuazione delle differenze dei prodotti genici dell'HLA che in genere non vengono riconosciute con le metodiche comunemente in uso. Tra questi ricordiamo la focalizzazione isoelettrica unidimensionale, il Southern Blot etc. I vantaggi teorici derivanti dalla utilizzazione di queste tecniche sono però da confrontare con i tempi relativamente lunghi necessari per la loro esecuzione (oltre le due settimane). Il frammento di DNA che deve essere analizzato può essere amplificato usando la PCR. Questa tecnica consente non solo di ridurre i tempi di analisi ma anche di migliorare la potenzialità diagnostica.

Oggi è necessario conoscere la via migliore per utilizzare il bagaglio di informazioni derivanti dalle

nuove tecniche per l'analisi del DNA. Una maggiore accuratezza nella tipizzazione del DNA è particolarmente vantaggiosa nei trapianti che usano donatori di midollo non familiari. Anche se queste tecniche probabilmente non aiuteranno a trovare un donatore perfettamente compatibile, consentiranno di valutare meglio il grado di incompatibilità e di scegliere le misure più opportune per prevenire il rigetto e la aGVHD. Rimane da stabilire se una definizione più fine del grado di diversità HLA negli HLA-compatibili comporterà una diminuita incidenza di aGVHD.

La disponibilità di tecniche capaci di individuare più precisamente le differenze genetiche tra gli HLA ha enfatizzato la difficoltà di reperire coppie donatore/ricevente compatibili. Questi test di screening più sensibili potranno essere usati per aiutare ad individuare il significato clinico di incompatibilità genetiche prima non individuabili tra donatore e ricevente. Nella maggior parte dei casi, privare dei linfociti T il midollo che viene donato, indurre la immunosoppressione del ricevente, o entrambi, sono prescritti senza tenere conto del grado di compatibilità.

#### PREVENZIONE DELLA aGVHD: IMMUNOSOPPRESSIONE (Tab. 3)

Solo uno studio dimostra che la terapia immunosoppressiva somministrata dopo un BMT non diminuisce l'incidenza e la gravità della aGVHD in modo apprezzabile. Tranne che nei bambini, che generalmente presentano una diminuita incidenza di questa complicanza, nella maggior parte dei BMT allogenici si usano regimi immunosoppressivi intensi. È probabile che con l'uso di tecniche più moderne per la tipizzazione antigenica si possano individuare quei pazienti adulti che hanno un rischio minore di sviluppare una aGVHD. In questi casi, forse un adeguamento delle dosi della terapia immunosoppressiva minimizzerebbe i rischi relativi alla morbidità terapia-relata, consentendo ancora una sufficiente protezione contro la aGVHD. Comunque, la nostra limitata abilità nell'individuare i pazienti a basso rischio rende ancora necessario l'uso continuativo di dosi elevate di terapia immunosoppressiva.

L'efficacia dei diversi regimi immunosoppressivi usati per la prevenzione della aGVHD è di solito misurata dalla incidenza cumulativa della aGVHD di grado II o di maggiore gravità negli studi di popolazione. L'analisi multivariata delle caratteristiche dei pazienti viene usata



Table 3

## Dosing of cyclosporine (same for regimens A and B)

Day	Dose	Route
-2 to +3	2.5 mg/kg	IV BID by infusion over 10 hours
+4 to +14	1.5 mg/kg	IV BID by infusion over 10 hours
+15 to +35	1.875 mg/kg	IV BID by infusion over 10 hours
+36 to +63	5 mg/kg	po BID
+64 to +97	4 mg/kg	po BID
+98 to +119	3 mg/kg	po BID
+120 to +180	2 mg/kg	po BID
+181	off	

## Dosing of Methotrexate: (differs in day +11 dose)

Regimen A		Regimen B	
Day	Dose	Day	Dose
+1	15 mg/m <sup>2</sup>	+1	15 mg/m <sup>2</sup>
+3	10 mg/m <sup>2</sup>	+3	10 mg/m <sup>2</sup>
+6	10 mg/m <sup>2</sup>	+6	10 mg/m <sup>2</sup>
+11	10 mg/m <sup>2</sup>	+11	—

## Dosing of prednisone (for regimen B only)

+7 to +14	0.25 mg/kg	IV BID
+15 to +28	0.5 mg/kg	IV BID
+29 to +42	0.4 mg/kg	po BID
+43 to +56	0.25 mg/kg	po BID
+57 to +119	0.1 mg/kg	po BID
+120 to +180	0.1 mg/kg	po QD
+181	off	

come tentativo per prendere in considerazione altri fattori che potrebbero essere rilevanti per la riuscita clinica. Uno score clinico della aGVHD è di grande importanza. L'individuazione di reperti clinici precoci suggestivi per una aGVHD ha condotto ad una revisione dei criteri diagnostici. È molto difficile concludere circa l'efficacia di diversi regimi profilattici immunosoppressivi paragonando i risultati di differenti trials clinici. Gli studi prospettici randomizzati, che comparano differenti terapie, forniscono le informazioni più valide.

La valutazione di una particolare terapia usata per la prevenzione della aGVHD deve prendere in considerazione la tossicità legata al suo uso. Molti agenti, o una combinazione di questi, hanno significativi effetti collaterali che contribuiscono alla morbidità e mortalità della procedura trapiantologica. La capacità di pazienti particolari di tollerare gli effetti tossici degli agenti immunosoppressivi deve essere considerata quando si interpretano i risultati di un BMT. Una terapia immunosoppressiva, che è ragionevolmente ben tollerata da un gruppo di pazienti, potrebbe ridurre significativamente la sopravvivenza in un altro gruppo di pazienti che hanno una differente malattia di base o che sono stati sottoposti ad un differente regime preparatorio prima del trapianto.

Gli agenti che sono stati usati per la prevenzione della

aGVHD acuta sono:

- 1) Methotrexate;
- 2) Ciclosporina;
- 3) Glucocorticoidi;
- 4) Ciclofosfamide;
- 5) ATG;
- 6) Anticorpi monoclonali (anti CD3 e anti recettore per la IL2);
- 7) Anti CD5.

Il Methotrexate, un inibitore della Diidrofolato Reduttasi, è tossico per le cellule T allostimolate che vanno incontro a divisione rapida. Recenti studi in modelli animali hanno dimostrato l'efficacia di questo farmaco per la prevenzione dell'aGVHD, particolarmente quando è dato precocemente dopo il trapianto. Il regime per la profilassi standard con Methotrexate consiste in una dose di 15 mg/m<sup>2</sup>/die +1 (il giorno dopo il trapianto), seguita da 10 mg/m<sup>2</sup>/die i giorni +3, +6 e +11, e quindi settimanalmente fino al giorno +102. La tossicità associata a questa terapia prolungata con Methotrexate può essere significativa richiedendo una più precoce interruzione della terapia in molti pazienti.

La tossicità attribuita al Methotrexate interessa primariamente il tratto gastrointestinale. Può verificarsi una grave mucosite, particolarmente in quei pazienti che sono stati sottoposti ad un intenso regime preparatorio al trapianto. Altri sintomi gastrointestinali sono la nausea, il vomito e la diarrea. Anche un transitorio aumento delle transaminasi è stato attribuito al Methotrexate. La mielosoppressione che può verificarsi usando dosi profilattiche di questo farmaco spesso determina un ritardo dell'attecchimento del nuovo midollo.

Per la significativa tossicità associata all'uso del Methotrexate, è stata valutata la necessità di sottoporre il paziente ad un prolungato trattamento con questo farmaco per la profilassi della aGVHD. Ci sono dati che confermano che un trattamento breve con Methotrexate, che consiste in 10 mg/m<sup>2</sup>/die i giorni +1, +3, +6, e +11 garantisce una protezione simile senza influire sulla morbidità o sulla sopravvivenza. Il valore della profilassi con Methotrexate è stata messa in dubbio da uno studio nel quale non si riscontrava alcuna differenza nella incidenza e nella gravità della aGVHD tra i pazienti ai quali non era stata somministrata alcuna profilassi e quelli trattati con Methotrexate.

Fu fatto un ulteriore tentativo per verificare questi studi, che non dimostrava alcun beneficio derivante dalla profilassi. Invece di confermare ulteriormente questi risultati, gli studi più recenti hanno riscontrato un



aumento nell'incidenza di aGVHD da moderata a grave in tutti quei pazienti ai quali non veniva somministrata alcuna terapia immunosoppressiva. All'opposto dimostravano una percentuale del 25% nell'incidenza di questa complicanza, nei pazienti trattati profilatticamente con Methotrexate. Inoltre, era aumentata la mortalità relativa al trapianto nei pazienti a cui non era stata somministrata la profilassi. Uno studio randomizzato riguardante le profilassi contenenti Methotrexate ha mostrato un evidente beneficio delle terapie prolungate rispetto ad un trattamento breve. Nel primo caso l'incidenza della aGVHD fu del 25%, nel secondo del 59%.

Il Methotrexate è stato ampiamente usato da solo come profilassi, ed è attualmente ritenuto conveniente rispetto alle associazioni di altri farmaci. Anche la Ciclosporina A e la Ciclofosfamida sono stati usati come agenti singoli per la profilassi della aGVHD.

La Ciclosporina, un potente agente immunosoppressivo, è stata usata inizialmente per prevenire il rigetto di organi trapiantati. Questo farmaco blocca l'induzione della differenziazione e della proliferazione delle cellule T citotossiche che sono responsabili della aGVHD. Un altro meccanismo responsabile dell'attività immunosoppressiva della Ciclosporina potrebbe essere l'inattivazione di una proteina legante il calcio indispensabile per la trascrizione di sequenze geniche necessarie alla attivazione delle cellule T. Il farmaco inizialmente si lega ad una o più proteine chiamate immunofiline. Quelle che specificamente legano la ciclosporina si chiamano ciclofilline. Il complesso Ciclosporina-ciclofillina si lega ad una proteina legante il calcio, la calcineurina. La formazione di questo complesso finale è associata con l'impossibilità di trascrivere l'RNA messaggero codificante le proteine necessarie per la attivazione delle cellule T.

Dopo la somministrazione di dosi standard terapeutiche, si ritrovano alti livelli di Ciclosporina nel fegato, grasso, cuore, polmoni, linfonodi e pelle. I livelli ematici del farmaco devono essere accuratamente dosati durante la terapia, per mantenere la concentrazione del farmaco entro il ristretto range compreso tra i livelli tossici e subterapeutici. Nei pazienti sottoposti a BMT è stata notata un'interferenza con la farmacocinetica della Ciclosporina quando vengono somministrati contemporaneamente altri farmaci come il Ketoconazolo, l'eritromicina, o il metilprednisolone. Questo determina più alti livelli ematici di Ciclosporina. Anche la metoclopramide può interferire aumentando la biodisponibilità della Ciclosporina, se quest'ultima vie-

ne somministrata per via orale. Tutti quei farmaci che inducono l'attività della Citocromo reduttasi P-450, come la rifampicina e la fenitoina, diminuiscono i livelli sierici ed ematici della Ciclosporina A.

Questo farmaco provoca un aumento dose dipendente della resistenza vascolare renale, che provoca una diminuzione del flusso ematico renale e della filtrazione. La tossicità renale da Ciclosporina di solito si manifesta con un moderato declino della funzione escretoria renale, peraltro rapidamente reversibile con una diminuzione della dose del farmaco. Nonostante sia possibile che un certo grado di disfunzione renale possa verificarsi in pazienti con livelli di Ciclosporina nel range terapeutico, una tossicità renale significativa è in genere associata con elevati livelli ematici del farmaco. Una riduzione della filtrazione glomerulare dovuta alla Ciclosporina è indicata da una elevazione dell'azotemia e della creatinemia, e da una diminuzione della creatinina clearance. Possono anche essere associati un'acidosi iperkaliemica ipercloremica, un abbassamento della frazione di escrezione del sodio, oppure l'insorgenza di ipertensione associata ad ipomagnesiemia. L'ipertensione si verifica in circa il 60% dei pazienti trattati. L'ipomagnesiemia che scaturisce da tossicità da Ciclosporina è associata con accessi epilettici, atassia cerebellare, e depressione. La tossicità renale è aggravata dalla somministrazione concomitante di altri agenti nefrotossici come l'amfotericina B, o farmaci che influenzano l'emodinamica renale. L'epatossicità dose-correlata si manifesta con l'elevazione delle transaminasi sieriche e della bilirubina.

Dopo che alcuni studi pilota avevano documentato la capacità della Ciclosporina di prevenire la aGVHD nell'uomo, fu paragonato l'uso del farmaco in studi randomizzati, con regimi immunosoppressivi che utilizzavano un solo farmaco. La maggior parte degli studi nei quali l'uso della Ciclosporina fu paragonato al Methotrexate non ha mostrato alcuna differenza nell'incidenza di aGVHD da moderata a grave. Un solo studio condotto su pazienti sottoposti a BMT dopo una recidiva di leucemia ha dimostrato una minore incidenza di questa complicanza facendo uso della Ciclosporina. La maggior parte degli studi mostra che la sopravvivenza e il numero di ricadute nei pazienti leucemici, così come lo sviluppo di aGVHD e polmonite interstiziale erano essenzialmente gli stessi con il trattamento con Ciclosporina o Methotrexate somministrati come agente singolo. Un diminuito numero di ricadute è stato evidenziato nei pazienti leucemici ai quali era stato somministrato Methotrexate rispetto a quelli trattati



con Ciclosporina. Questo dato potrebbe essere da attribuire ad un effetto antileucemico diretto del Methotrexate.

Il solo altro agente utilizzato da solo per la prevenzione della aGVHD è la Ciclofosfamide. Alla base del suo uso come agente per la immunoprofilassi c'è la sua citotossicità ciclo specifica alla quale sono sensibili i linfociti. L'uso di questo farmaco è stato limitato dalla difficoltà di trovare la giusta dose alla quale sono sensibili i linfociti senza tossicità per le cellule staminali emopoietiche. In uno studio è stata notata una diminuita incidenza di aGVHD pari al 53% somministrando Ciclofosfamide a basse dosi intermittenti. In uno studio randomizzato che paragona pazienti trattati con Ciclosporina con pazienti trattati con Ciclofosfamide si dimostrò una incidenza del 68% per il primo gruppo contro solo il 32% del secondo. Inoltre, ci fu una maggiore morbidità ed una diminuita sopravvivenza nel gruppo della Ciclofosfamide. Recenti tentativi sono stati condotti per migliorare i risultati della terapia con solo Methotrexate aggiungendo globulina antitimocitaria (ATG). L'incidenza e la gravità della aGVHD non è molto diversa se la ATG viene somministrata una volta avvenuto l'attecchimento del midollo trapiantato oppure subito dopo il trapianto, se paragonata alla terapia con Methotrexate usato da solo. Invece l'aggiunta del Prednisone al trattamento con Methotrexate e ATG ha comportato una significativa riduzione dell'incidenza dell'aGVHD rispetto alla terapia con solo Methotrexate. Non è ancora stabilita la possibile giustificazione all'uso del Prednisone nei trattamenti immunosoppressivi standard. In un trial randomizzato fu paragonato l'uso del Prednisone e Methotrexate con Prednisone e Ciclosporina. Il primo gruppo riportò un'incidenza di aGVHD del 47% mentre il secondo del 29%. Uno studio non randomizzato ha evidenziato un'aumentata efficacia della Ciclosporina se utilizzata in associazione con il Prednisone. Uno studio ha confrontato l'uso del Prednisone, Methotrexate e Ciclosporina con un regime profilattico con Methotrexate e Ciclosporina in trapianti di midollo HLA-compatibili. L'aggiunta del Prednisone è stata associata ad un inaspettato aumento nell'incidenza di aGVHD. La ragione di questo, in un certo senso, paradossale evento non è ancora chiara. L'efficacia dei corticosteroidi se usati come unico farmaco per la prevenzione della aGVHD non è stata dimostrata in studi sugli animali e nemmeno da trial umani.

In alcuni studi randomizzati è stata confrontata l'efficacia del Methotrexate in associazione con la Ciclosporina rispetto all'uso di ciascuno dei due farmaci

usato indipendentemente dall'altro. L'associazione si è dimostrata superiore, se confrontata al solo Methotrexate, nel prevenire la aGVHD nei pazienti con anemia aplastica e leucemia. L'incidenza di aGVHD dell'associazione è stata del 18%, molto inferiore al 52% ottenuto con il solo Methotrexate. Fu inoltre notato un miglioramento nella sopravvivenza dei pazienti che ricevevano entrambi i farmaci. Il 30% dell'incidenza di aGVHD nei bambini che ricevevano solo Methotrexate dopo un BMT allogenico per anemia aplastica grave può essere ulteriormente ridotto a circa il 12% usando una combinazione di Methotrexate e Ciclosporina. Studi condotti presso diversi centri hanno dimostrato una riduzione simile confrontando l'associazione di Ciclosporina e Methotrexate con l'uso della sola Ciclosporina. La combinazione garantiva inoltre una prolungata sopravvivenza. Un'aumentata incidenza di aGVHD cronica è stata notata in quei pazienti affetti da anemia aplastica trattati con profilassi con Methotrexate e Ciclosporina rispetto a quelli trattati con solo Methotrexate. Il dato non è stato confermato da studi su pazienti leucemici. Ci sono stati alcuni trials nei quali è stato fatto uso di anticorpi monoclonali contro determinanti specifici sulla superficie dei linfociti T, come profilassi per la aGVHD. Non è stata evidenziata una differenza significativa nell'incidenza di aGVHD nei pazienti sottoposti a BMT da donatori consanguinei HLA-identici se trattati con anticorpi monoclonali anti CD3, Prednisone e Methotrexate oppure con ATG, Prednisone e Methotrexate.

Studi condotti su modelli murini di BMT hanno evidenziato come l'infusione di anticorpi monoclonali contro il recettore per l'interleuchina 2 (IL-2R) inibisca la proliferazione dei linfociti indotta dall'IL-2 e migliori le manifestazioni connesse con un quadro di aGVHD. Un anticorpo monoclonale anti IL-2R è stato usato in combinazione con il Methotrexate e la Ciclosporina in pazienti trapiantati con un midollo parzialmente depleto di linfociti T. I risultati preliminari indicavano che il regime era stato ben tollerato in 5 pazienti, con solo un paziente di questi che aveva sviluppato una aGVHD più grave del grado II. Un gran numero di pazienti trapiantati con midollo HLA-compatibile ha ricevuto lo stesso trattamento come parte di uno studio non randomizzato che confrontava l'uso di Ciclosporina, Methotrexate e anticorpi anti IL-2R a dei controlli storici che avevano ricevuto Ciclosporina e Methotrexate come profilassi. Non si notò alcun miglioramento dell'incidenza. Risultati simili sono stati ottenuti utilizzando ricevanti di



midollo non manipolato da donatori familiari aploidentici. Quando si usava la profilassi standard Methotrexate-Ciclosporina l'87% di questi pazienti sviluppò una aGVHD di grado II-IV. Questo reperto è stato confrontato con una incidenza simile del 70% di aGVHD dei pazienti che erano stati trattati con anticorpo monoclonale IL-2R, ZA3, dal giorno -1 fino al giorno +19 in aggiunta al Methotrexate e alla Ciclosporina. In questi ultimi pazienti i sintomi della aGVHD si manifestavano più tardi.

L'infusione di immunotossine contro l'antigene pan-T-linfocitario, CD 5, è stata usata in trials preliminari come prevenzione della aGVHD, per la già nota efficacia di questo presidio nel trattamento della aGVHD. In un piccolo gruppo di pazienti che avevano ricevuto un midollo da donatori compatibili, è stato somministrato un trattamento con anti-CD5 in combinazione con Metilprednisolone e Ciclosporina. In questo gruppo l'immunotossina fu ben tollerata: solo il 12,5% dei pazienti sviluppò una aGVHD di grado II o maggiore. Saranno utili studi randomizzati più ampi per confrontare regimi che facciano uso dell'immunotossina con quelli standard per la profilassi della aGVHD, per potere individuare la modalità di somministrazione ottimale di questo agente.

## PREVENZIONE DELLA aGVHD: DEPLEZIONE LINFOCITARIA T

Le deplezione linfocitaria T del midollo è stata realizzata avvalendosi di diverse tecniche: a) agglutinazione della lecitina di soia: formazione di rosette di eritrociti di pecora; b) centrifugazione elutriazione; c) anticorpi monoclonali (con o senza complemento, come le immunotossine, o legati a biglie metalliche o a un altro mezzo solido).

Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'importanza della rimozione dei linfociti T, qualunque sia la tecnica usata, per la riduzione dell'incidenza e la gravità della aGVHD sia nei pazienti sottoposti a BMT con midollo HLA compatibile sia non compatibile. L'entusiasmo per questa nuova metodica ha dovuto però confrontarsi con l'aumento della morbidità legato ad altre cause associate al trapianto. Il mancato attecchimento del trapianto è una complicanza che può verificarsi in pazienti sottoposti a BMT con midollo HLA identico non manipolato. Anche con la deplezione linfocitaria l'incidenza di questa complicanza si verifica in oltre il

35% dei pazienti. È ancora maggiore nei trapianti HLA non identici. Ci sono alcuni fattori associati alla deplezione T linfocitaria del midollo che possono contribuire al fallimento del trapianto. Un meccanismo possibile è un danno al midollo secondario alle tecniche usate per la deplezione linfocitaria. È stato fatto il tentativo di valutare il numero di cellule staminali funzionali dopo la deplezione linfocitaria, guardando la capacità di formare colonie.

Nella maggior parte dei casi non è stata dimostrata una diminuzione di questa capacità nei midolli sottoposti a deplezione linfocitaria. È noto che la disponibilità di progenitori cellulari formanti colonie riflette fedelmente le capacità delle cellule staminali di ricostituire in vivo il midollo.

In un midollo totalmente depleto di linfociti T, le cellule effettrici della reazione immunitaria sono assenti. Questa totale assenza di cellule T nel midollo trapiantato potrebbe fare venire a mancare quella reazione delle cellule del donatore necessaria per sopprimere l'attività delle cellule dell'ospite implicate nel rigetto del trapianto. Questa condizione potrebbe essere compensata da un trattamento immunosoppressivo dell'ospite prima del BMT. Aumentare l'immunosoppressione aggiungendo agenti citotossici, o irradiazione è stato efficace nel migliorare il numero degli attecchimenti.

È stato anche proposto di aumentare l'immunosoppressione post-BMT nei pazienti che avevano ricevuto un midollo T depleto. In uno studio che confrontava l'uso della Ciclosporina, del Methotrexate oppure di entrambi non si dimostrò una significativa variabilità dei risultati relativi al trapianto. Comunque, è stato notato un maggior numero di successi in quei casi in cui venivano somministrate al ricevente del midollo T depleto HLA identico alte dosi di Metilprednisolone e ATG, sia prima che dopo il BMT. Non è chiaro se per un buon attecchimento del midollo sia implicato l'effetto immunosoppressivo di questo trattamento sulle cellule immuni dell'ospite residue oppure la stimolazione delle cellule emopoietiche da parte dell'ATG.

Il fallimento del trapianto associato alla procedura della deplezione linfocitaria potrebbe essere da attribuire alla rimozione delle cellule che promuovono attivamente il processo dell'attecchimento. I linfociti T che si trovano nel midollo che deve essere trapiantato possono produrre quelle citochine necessarie al ripristino di una normale emopoiesi.

L'infusione di un numero limitato di linfociti T può fornire un supporto adeguato all'attecchimento ed un'ul-



teriore diminuzione dell'incidenza della aGVHD. Nei pazienti sottoposti a BMT sono state notate cellule midollari stromali del donatore. La procedura della deplezione linfocitaria potrebbe rimuovere in maniera non specifica le cellule stromali midollari le quali elaborano le citochine e facilitano l'interazione cellula-cellula. La presenza di queste cellule stromali potrebbe essere importante per la normale emopoiesi.

Un'altra complicanza associata all'uso di una energica deplezione dei linfociti T di un midollo allogenico è un'aumentata quota di recidive in pazienti leucemici. È stato notato che la comparsa di GVHD acuta e cronica dopo un BMT allogenico è associata ad una diminuita incidenza di recidiva leucemica. Comunque, l'effetto antileucemico di un BMT allogenico è chiaramente indipendente dall'insorgenza di aGVHD. Le cellule effettrici responsabili della graft-versus-leukemia potrebbero essere distinte dai linfociti T che causano l'aGVHD. Lo sviluppo di metodiche capaci di distinguere tra le varie sottopopolazioni di cellule potrebbe condurre allo sviluppo di protocolli che consentano la deplezione delle sole cellule responsabili della aGVHD, risparmiando quelle utili per la reazione graft-versus-leukemia.

Notevole è stata l'esperienza clinica con la deplezione dei linfociti T incubando le cellule di midollo osseo con l'agglutinina anti lecitina di soia, seguita dalla sedimentazione delle cellule T con eritrociti di pecora. Con questa tecnica è stata notata una maggior percentuale di fallimenti del trapianto. Poiché i precursori emopoietici più precoci non esprimono il recettore per l'antigene della soia, non sembra verosimile che la deplezione delle cellule staminali sia il meccanismo alla base del fallimento del trapianto. È stato presentato come gli elementi stromali del midollo osseo necessari per l'attecchimento siano rimossi da questa tecnica. È stato anche evidenziato come la deplezione linfocitaria fornita da questa tecnica rimuova anche le cellule deputate a vincere la resistenza allogenica dell'ospite. Spesso il pieno successo di un trapianto è anche legato ad una terapia addizionale immunosoppressiva.

La centrifugazione elutriazione consente la separazione su gradiente dei linfociti dalle cellule progenitrici della linea mieloide ed eritroide, sulla base delle loro dimensioni. Usando queste tecniche, oltre il 98% dei linfociti T può essere separato dai progenitori emopoietici pluripotenti. L'incidenza della aGVHD di grado II-IV può essere ridotta al 15% utilizzando la tecnica della deplezione linfocitaria assieme ad un regime di profilassi

standard con solo Methotrexate oppure con Methotrexate e Ciclosporina. La tecnica della centrifugazione elutriazione consente un certo controllo del numero dei linfociti T rimossi dal midollo.

L'incidenza di aGVHD nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico, ai quali fu trapiantato un midollo contenente linfociti alla dose di  $1.0 \times 10^6$  /kg fu del 44%, contro il 20% dei pazienti che ricevettero  $5.0 \times 10^6$  linfociti/kg. L'attecchimento del midollo non è stato molto compromesso in questo ultimo gruppo di pazienti (quelli ai quali fu somministrata una quota minore di linfociti) quando si usò una immunoprofilassi standard dopo il trapianto. Risultati preliminari di studi riguardanti donatori di midollo osseo parzialmente compatibili hanno suggerito che fornendo un numero di cellule ancora inferiore ( $5-10 \times 10^6$  cellule/kg) potrebbe essere necessario far fronte allo sviluppo di una aGVHD.

Altre tecniche efficaci per ottenere una deplezione linfocitaria del midollo sono basate sull'uso di anticorpi monoclonali rivolti contro determinanti antigenici espressi sulla superficie dei linfociti T. Le proprietà dei singoli anticorpi monoclonali, e la funzione degli antigeni verso i quali essi sono rivolti, devono essere considerati per definire i protocolli di trattamento del midollo in vitro. Alcuni anticorpi monoclonali rivolti verso l'antigene CD 3 bloccano la risposta delle cellule alla stimolazione con lecitina ed inibiscono le funzioni citotossiche dei linfociti T. Quando si incubò il midollo con un singolo anticorpo monoclonale prima dell'infusione nell'ospite, non si verificò alcuna riduzione dell'incidenza di aGVHD. Comunque la sua gravità risultò diminuita. L'incubazione del midollo osseo con alcuni anticorpi monoclonali che riconoscono il CD 3 ed altri antigeni sulla superficie dei linfociti non aumenta l'incidenza di aGVHD. Sebbene la funzione dei linfociti T sia inibita dal legame degli anticorpi monoclonali con gli specifici determinanti antigenici (recettori), questo effetto è apparentemente transitorio in natura. Dopo il legame degli anticorpi monoclonali anti CD 3 sulla superficie dei linfociti T, il complesso anticorpo-recettore è probabilmente lavato via dalla superficie delle cellule circolanti. Con la rimozione di questi complessi, viene ripristinata l'integrità funzionale delle cellule.

Se i linfociti T vengono distrutti è assicurata la perdita della loro funzione effettrice. Alcuni anticorpi monoclonali sono capaci di fissare il complemento, comportando la lisi delle cellule alle quali sono legati. Comunque l'incubazione di midollo osseo con anticorpi monoclonali anti-CD 3 (OKT3) e complemento non



comporta una diminuita incidenza di aGVHD. Anche l'uso di un anticorpo monoclonale anti-panT, T12, e complemento non prevenì l'insorgenza di aGVHD nel caso di un paziente immunodepresso al quale fu trapiantato un midollo aploidentico. Al tempo di questi primi studi, si apprezzavano alcune limitazioni della tecnica, come ad esempio la variabilità tra l'attività citolitica di differenti partite di complemento, ma anche la tecnica dell'incubazione non era ottimale. Il numero dei linfociti T residui, sebbene basso, era sufficiente a causare una significativa aGVHD.

Anticorpi monoclonali che fissano bene il complemento, come il CAMPATH-1, sono usati come agente singolo nei protocolli per la deplezione linfocitaria basati sugli anticorpi monoclonali più complemento. Gli anticorpi monoclonali rivolti contro il recettore per i globuli rossi di montone che si trova su tutti i linfociti T (CD 2), sono anche stati usati con successo come agenti singoli con il complemento per il purging. Coloro che ricevevano midollo osseo, depleto di linfociti T usando gli anticorpi monoclonali ed il complemento mostravano una diminuita incidenza della aGVHD da moderata a grave. In alcuni studi è stata provata la totale assenza di aGVHD usando queste tecniche.

Per il purging in vitro del midollo osseo sono state anche usate le immunotossine, prodotte dal legame di potenti tossine biologiche, come la ricina ad anticorpi monoclonali specifici per i linfociti T. L'uso di immunotossine che hanno una grande affinità per i linfociti T consente di far aderire la molecola delle tossine alla superficie delle cellule bersaglio con grande specificità. L'incubazione di una singola immunotossina oppure di un cocktail di immunotossine specifiche per i linfociti con il midollo osseo prima della infusione è stato provato essere efficace per la prevenzione della aGVHD. Come avviene con l'uso di anticorpi monoclonali e complemento, la terapia con immunotossine è in grado di rimuovere effettivamente tutti i linfociti dal midollo che verrà poi trapiantato. Questo, come già detto, può essere dannoso per il suo attecchimento.

Nel tentativo di diminuire il numero di trapianti falliti, è stata usata una deplezione linfocitaria meno radicale assieme ad un più intenso regime di condizionamento del ricevente. Una deplezione linfocitaria di questo tipo è ottenuta modificando le condizioni per l'incubazione delle immunotossine con il midollo osseo, oppure utilizzando immunotossine che risparmiano le cellule con funzione Natural Killer (NK). Questo approccio è stato studiato per migliorare il

numero di attecchimenti e contemporaneamente diminuire l'incidenza di aGVHD.

L'incubazione del midollo osseo con anticorpi monoclonali legati con biglie magnetiche è stata usata con successo per rimuovere le cellule tumorali dal midollo osseo umano. Questa tecnica è stata anche usata per rimuovere i linfociti T dal midollo osseo in modelli di trapianto su animali. La possibilità di far aderire anticorpi monoclonali specifici ad altre superfici solide, come piastre o flaconi di polistirene, è stata considerata come ulteriore alternativa per la deplezione linfocitaria del midollo osseo umano.

Per la deplezione totale dei linfociti T del midollo osseo prima del trapianto sono stati anche usati anticorpi monoclonali rivolti contro antigeni di superficie specifici di sottogruppi funzionali di linfociti T (ad esempio anti-CD4 o anti-CD8). Come già detto, una deplezione T linfocitaria completa previene l'insorgenza della aGVHD. Tuttavia questo potrebbe essere accompagnato da un più alto numero di mancati attecchimenti e, nel caso di pazienti leucemici, da una maggiore incidenza di recidive. Anticorpi monoclonali specifici per alcuni sottogruppi di linfociti T sono stati usati in alcuni trials clinici nel tentativo di preservare la reazione graft-versus-leukemia che si verifica dopo un BMT allogenico, e contemporaneamente eliminare la aGVHD. In uno studio, alcuni pazienti con leucemia mieloide in fase cronica furono sottoposti a trapianto con midollo allogenico HLA identico previamente depleto di linfociti CD 8. I pazienti furono posti in trattamento, dopo il trapianto, con Ciclosporina. Questi pazienti ebbero meno aGVHD se confrontati con pazienti trapiantati con un midollo non depleto di linfociti CD 8. In un piccolo gruppo, nessuno dei 18 pazienti con leucemia mieloide cronica che ricevettero un midollo CD 8 depleto ebbero una recidiva, mentre 9 su 20 pazienti ai quali fu trapiantato un midollo pan T depleto la ebbero.

È molto difficile confrontare l'efficacia di diverse tecniche di deplezione linfocitaria usate per prevenire la aGVHD poiché esiste un grande numero di variabili coinvolte nel disegno di ciascuno studio: le condizioni dei pazienti scelti per lo studio, i regimi di condizionamento usati, il tipo di midollo usato (cioè se proveniente da consanguinei oppure no), l'insorgenza di infezioni. Il regime immunosoppressivo è selezionato sulla base delle caratteristiche del paziente e sul rischio calcolato di mancato attecchimento del trapianto. L'obiettivo della prevenzione completa della aGVHD è secondario a quello del miglioramento della disease free



survival. Un confronto tra le tecniche di deplezione linfocitaria sarebbe possibile in studi randomizzati su pazienti simili.

### TRATTAMENTO DELLA aGVHD (Tab. 3)

Il trattamento della aGVHD si avvale degli stessi farmaci usati per la prevenzione:

- 1) Corticosteroidi
- 2) ATG
- 3) Ciclofosfamide
- 4) Ciclosporina
- 5) Anticorpi monoclonali
- 6) Immunotossine.

La scelta degli agenti è influenzata dalla gravità del quadro dell'aGVHD. La gravità della aGVHD determina anche il tipo di terapia di supporto necessaria. È importante formulare precocemente la diagnosi di aGVHD ed impostarne la successiva terapia. Le possibilità di sopravvivenza del paziente sono maggiori tanto minore è la gravità del quadro al momento in cui viene iniziata la terapia. Una scarsa risposta alla terapia primaria per l'aGVHD è in genere associata all'insorgenza precoce della sindrome, oppure a danno epatico, all'uso di un midollo scarsamente compatibile, o all'uso di un midollo donato da una donna ad un ricevente uomo. L'importanza delle manifestazioni cliniche della aGVHD nel determinare il risultato della terapia è dimostrato dal fatto che le manifestazioni epatiche della aGVHD sono meno responsive alla terapia di quanto non siano quelle della cute.

ATGs prodotta in varie specie animali è stata tra i primi agenti utilizzati per il trattamento della aGVHD. Tra i pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo HLA-identico che svilupparono una aGVHD di grado II-IV, circa il 60% mostrò una risposta iniziale alla somministrazione di ATG. Quando nel corso di studi randomizzati fu confrontato il tipo di risposta ottenuta in quei pazienti trattati con ATG con quelli trattati con steroidi, non si ottennero risultati molto differenti. L'efficacia della terapia di associazione con ATG e Ciclosporina per il trattamento della aGVHD non è influenzata dall'aggiunta di Metilprednisolone al regime terapeutico.

Frequenti effetti collaterali della ATG includono la febbre, tremore, trombocitopenia. Nei pazienti trapiantati si verificano meno frequentemente reazioni allergiche. Per la difficoltà nell'effettuare modifiche alla terapia

con ATG, questo agente ha solo un ruolo limitato come trattamento primario per la aGVHD.

Lo standard per la terapia della aGVHD è costituito dai corticosteroidi, somministrati topicamente per il trattamento delle manifestazioni cutanee oppure per via sistemica. Recenti studi hanno confermato l'efficacia di diversi regimi terapeutici che utilizzano corticosteroidi per il trattamento di tutte le forme di aGVHD. Sembra che l'effetto linfocitotossico degli steroidi somministrati in dosi medio alte sia il responsabile dell'efficacia di questi farmaci nel trattamento della aGVHD, sebbene possa giocare un ruolo anche la loro capacità di deprimere la funzione dei linfociti. Per la terapia iniziale della aGVHD sono state sperimentate diverse dosi del farmaco, ma c'è solamente uno studio randomizzato che paragona tra loro gli effetti di varie dosi iniziali di Metilprednisolone. In quello studio la risposta fu simile se si usavano dosi di Metilprednisolone di 2,5 o 20 mg/kg/die come terapia iniziale. Comunque, il minore rischio di complicanze associate e la migliore sopravvivenza depongono per l'uso di dosi più basse di steroidi per la terapia.

È noto l'ampio spettro di tossicità legate all'uso degli steroidi. Si incontrano frequentemente complicanze a breve termine associate all'uso degli steroidi nei pazienti sottoposti al BMT. Queste includono disturbi dell'equilibrio idrico ed elettrolitico, iperglicemia, gastrite (spesso con ulcere gastriche), pancreatite, cambiamenti della personalità, ipertensione. L'ipertensione è prevalente quando il paziente è stato contemporaneamente trattato con Ciclosporina. I problemi a lungo termine includono alterazioni dell'osso (necrosi asettica, osteoporosi, ritardo della crescita), lo sviluppo di tratti cushingoidi, ed il rischio di infezioni. L'alta mortalità di pazienti affetti da aGVHD per complicanze infettive aumenta progressivamente quando vengono associate altre terapie immunosoppressive.

La Ciclofosfamide come agente singolo è stata usata con qualche successo in modelli animali di aGVHD, ma non sono state fatte valutazioni accurate nell'uomo. Il Metrotrexate, sebbene sia uno dei farmaci più usati per la profilassi dell'aGVHD, non è stato dimostrato essere efficace nel trattamento. La Ciclosporina, in aggiunta al suo ruolo nella prevenzione, è stata provata essere efficace anche quando somministrata come agente singolo nella terapia. È stato condotto un trial randomizzato confrontando l'uso della Ciclosporina e del Metilprednisolone per il trattamento della aGVHD di grado II-IV che si manifestava in pazienti sottoposti a BMT allogenico e



poi sottoposti a profilassi con Methotrexate. In questo studio la Ciclosporina è stata dimostrata essere uguale o addirittura leggermente meglio del Metilprednisolone. Il numero di risposte nei pazienti che venivano trattati con Ciclosporina era del 61%, mentre in quelli trattati con Metilprednisolone era del 41%. Per il fatto che la Ciclosporina è usata ampiamente, somministrata da sola oppure in combinazione con il Methotrexate per la prevenzione della aGVHD, non viene usata spesso come terapia primaria. Nella maggior parte dei casi il trattamento viene effettuato con steroidi per via sistemica (Prednisone alla dose di 2 mg/kg/die o 60 mg/m<sup>2</sup>/die) per almeno 14 giorni, seguito da un periodo in cui le dosi vanno progressivamente a scalare. Questo regime è ancora preferito come terapia iniziale, ed è la base per il confronto con gli altri trattamenti usati per la aGVHD. Uno studio retrospettivo di un grande numero di pazienti con aGVHD trattata inizialmente con Ciclosporina, steroidi, o ATG mostrò circa il 44% di risposte complete o parziali. La Ciclosporina o gli steroidi somministrati come agenti singoli danno risultati simili quando vengono usati come terapia iniziale. Il risultato è significativamente migliore rispetto a quello ottenuto con l'ATG. Circa il 31% dei pazienti che vengono sottoposti a terapia per l'aGVHD hanno una sintomatologia refrattaria alla terapia iniziale o mostrano una progressione nonostante il trattamento.

Solamente l'11% di questi pazienti dopo una terapia addizionale raggiunge una remissione completa e duratura. I pazienti che non rispondono alla terapia di primo livello dovrebbero essere trattati con dosi più alte, oppure dovrebbero essere sottoposti a terapia immediatamente con Ciclosporina o steroidi.

Per il trattamento della aGVHD è stata anche usata l'infusione di anticorpi monoclonali che riconoscono antigeni di superficie specifici dei linfociti. In alcuni studi sono stati usati anticorpi monoclonali rivolti verso l'antigene CD 3 nei casi di resistenza agli steroidi. In molti casi trattati con l'infusione di anticorpi monoclonali anti CD 3 si sono ottenute risposte complete o parziali; comunque queste risposte sono solo transitorie. Le manifestazioni cutanee possono essere risolte con dosi relativamente basse di anticorpi anti CD 3, ma per ottenere miglioramenti del quadro intestinale o epatico sono necessarie dosi più alte di anticorpo.

Per il trattamento della aGVHD resistente ai cortisonici è stata usata un'immunotossina che consiste nella catena A di una potente tossina biologica, la Ricina, coniugata con un anticorpo monoclonale anti CD 5. Il

legame della tossina con l'anticorpo monoclonale determina la lisi delle cellule CD 5 in vivo. Le reazioni tossiche nei pazienti trattati per 14 giorni con la catena A della Ricina coniugata con l'anticorpo monoclonale anti CD 5 sono la febbre, tremori, artralgie, ipoalbuminemia transitoria, e perdita di peso. Nel 72% di questi pazienti si è avuto un miglioramento della aGVHD. I risultati sono migliori quanto prima si instaura la terapia.

L'infusione di anticorpi monoclonali contro l'IL-2R è stata provata nel tentativo di colpire i linfociti T attivati coinvolti nella aGVHD. L'attivazione dei linfociti T effettori da parte dell'IL 2 può essere abrogata bloccando l'IL-2R. Trentadue pazienti con un'aGVHD resistente agli steroidi vennero trattati con infusioni di anticorpo monoclonale anti IL-2R, il B-B10. Le infusioni furono eseguite giornalmente per 10 giorni, seguite da ulteriori cinque dosi per un periodo di 10 giorni. In 21 pazienti (65,6%) fu notata una risposta completa e in 6 (18,7%) una risposta parziale. In 10 pazienti (38,4%) si verificò un'aGVHD. Non si dimostrò alcuna correlazione tra la risposta clinica ed i livelli sierici di anticorpo monoclonale B-B10.

I livelli sierici del tumor Necrosis Factor (TNF) sono elevati nei pazienti sottoposti a BMT che hanno delle complicanze che mettono in pericolo di vita, compresa l'aGVHD. La possibilità che il TNF possa essere un mediatore del danno cellulare durante l'aGVHD sembra indicare che una terapia atta ad inattivare il TNF ed altre citochine possa essere un utile approccio al trattamento. Dieci pazienti con aGVHD di grado III o IV resistente al trattamento con steroidi ricevettero per 4 giorni un'infusione giornaliera di anticorpo monoclonale anti-TNF, il B-C7. In seguito si eseguirono altre infusioni di anticorpo per ulteriori 4 giorni. In tre pazienti si ottenne la risoluzione dell'aGVHD, ed in altri sei si ebbe un miglioramento del quadro cutaneo ed intestinale. In cinque su nove pazienti che mostrarono una iniziale risposta alla terapia si ripresentò rapidamente l'aGVHD.

**Riassunto.** — Nonostante i progressi fatti nel BMT l'aGVHD rimane un problema persistente. L'applicazione di tecniche di coltura cellulare e di biologia molecolare, in grado di svelare quelle differenze tra donatore e ricevente che prima non si riuscivano ad apprezzare, hanno favorito la comprensione dei fattori che contribuiscono allo sviluppo dell'aGVHD. Non è completamente chiaro il ruolo dei polimorfismi dell'HLA più recentemente scoperti, nella patogenesi di aGVHD clinicamente significative. Non è stato ancora scoperto il modo di utilizzare queste differenze donatore/ricevente per rendere più



efficace la profilassi ed il trattamento di questa condizione.

Gli sforzi per la prevenzione ed il trattamento dell'aGVHD, sebbene spesso poco efficaci, contribuiscono in maniera significativa alla riduzione della morbidità dei pazienti. L'obiettivo degli attuali studi sulla deplezione T linfocitaria, è di prevenire l'aGVHD senza influire sfavorevolmente sull'attecchimento del midollo e, in alcuni casi, senza ridurre la reazione graft-versus-host leukemia.

Sono stati fatti approcci qualitativi e quantitativi al problema di un'adeguata deplezione linfocitaria. Sono state studiate la manipolazione delle cellule residue immunologicamente attive del midollo attraverso la preincubazione con linfocine, come la IL 2, e l'infusione di linfocine dopo il BMT. Queste tecniche potrebbero aumentare le reazioni graft-versus-leukemia o graft-versus-tumor. La manipolazione delle cellule effettrici attive del midollo, unito all'uso di un midollo contenente un numero noto di popolazioni cellulari selezionate, potrebbe rivelarsi utile non solo per produrre un effetto antitumorale ma anche per promuovere l'attecchimento del nuovo midollo.

Non è stato ancora determinato l'uso ottimale degli agenti immunosoppressivi sia per la prevenzione che per il trattamento della aGVHD in tutte le situazioni cliniche. Nei pazienti sottoposti a BMT ancora devono essere valutati i nuovi farmaci immunosoppressivi utilizzati nei trapianti d'organo. Di particolare interesse è il FK 506, un farmaco con un meccanismo d'azione simile a quello della Ciclosporina A. L'uso di più potenti combinazioni di agenti immunosoppressivi aumenta il rischio di sviluppare neoplasie successivamente al trapianto.

Gli anticorpi monoclonali rivolti contro gli antigeni di superficie dei linfociti T e le immunotossine derivate da loro sono stati usati con qualche successo incubando il midollo prima oppure infondendoli dopo il trapianto.

Ulteriori sviluppi nel campo degli anticorpi monoclonali contro antigeni specifici potrebbero consentire la prevenzione dell'aGVHD conservando contemporaneamente i linfociti T responsabili della reazione graft-versus-leukemia. È stata studiata anche la possibilità di infondere immunotossine anti-T per la profilassi ed il trattamento dell'aGVHD. Non sono state ancora stabilite le dosi più efficaci ed i protocolli di somministrazione delle immunotossine anti-linfociti T. Alterazioni strutturali degli anticorpi monoclonali, che determinano la loro capacità di fissare il complemento umano, sono state considerate per il loro possibile uso in altre condizioni cliniche. Sembra possibile che queste alterazioni strutturali possano essere usate con successo per migliorare il trattamento dell'aGVHD.

L'apprezzamento del ruolo giocato dalle cellule immunologicamente attive del donatore nel promuovere l'attecchimento e nel sopprimere le cellule leucemiche residue eventualmente presenti dell'ospite, ha comportato un certo cambiamento degli obiettivi nel campo dei BMT. Fino a che non si avranno a disposizione i mezzi per identificare e neutralizzare le cellule specificamente responsabili dell'aGVHD, qualche grado di questa complicità dovrà essere tollerato.

**Résumé.** — Les Auteurs décrivent l'étiologie et les caractéristiques cliniques de la "GVHD", aigue et chronique, mais ils examinent notamment la prévention et le traitement de ses manifestations. En dépit du progrès fait in TMO, aGVHD est toutefois un important et persistant problème. On ne connaît pas encore la manière d'employer les récentes découvertes quant au polymorphisme du système HLA, ses différences entre donneur et receveur de moelle osseuse et son rôle dans l'apparition de l'aGVHD. On ne connaît pas encore le meilleur emploi de médecines immunosuppressives dans la prévention ou dans le traitement de l'aGVHD. Les anticorps monoclonaux représentent un autre modèle de prévention et traitement pour la aGVHD.

**Summary.** — The Authors describe ethiology and clinical characteristics of acute and chronic GVHD, but they particularly discuss the prevention and the treatment of its manifestations.

In spite of progress made in BMT, aGVHD is however an important and persistent problem. We don't know yet the way to use the recent discoveries about polymorphism of HLA system, its differences between donor and receiver of bone marrow and its role in the comparison of aGVHD.

It has not been yet determined which is the best use of immunosuppressive drugs either in the prevention or in the care of aGVHD in all clinical conditions.

New immunosuppressive drugs commonly used in other organs' transplantation have not been yet employed in patients subjected to BMT. We must remember that combination of some potent drugs of this class may increase the risk of developing neoplasms after BMT.

Monoclonal antibodies against cell surface antigens of T lymphocyte have been employed successfully in the prevention of aGVHD by their incubation with bone marrow before the transplantation, or infusing them early after BMT.

*Nota bene:* il lavoro è stato scritto dopo la lettura degli articoli riportati nella nota bibliografica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Neudorf S., Filipovich A., Ramsay N., Kersey J.: «Prevention and treatment of acute graft-vs.-host disease». *Semin Hematol.*, 21:91, 1984;
- 2) Beatty P.G., Clift R.A., Mickelson E.M. et al.: «Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia». *Lancet* 1:612, 1983;
- 3) Powles R.L., Morgenstern G.R., Kay H.E.M. et al.: «Mismatched family donors for bone marrow



- transplantation as treatment for acute leukaemia». *Lancet* 1:612, 1983;
- 4) Filipovich A.H., Ramsay N.K., Arthur D.C. et al.: «Allogeneic bone marrow transplantation with related donors other than HLA MLC-matched siblings, and the use of antithymocyte globulin, prednisone, and methotrexate for prophylaxis of graft-vs.-host disease». *Transplantation* 39:282, 1985;
  - 5) Hows J.M., Yin J.L., Marsh J. et al.: «Histocompatible unrelated volunteer donors compared with HLA nonidentical family donors in marrow transplantation for aplastic anemia and leukemia». *Blood* 68:1322, 1986;
  - 6) McGlave P.I., Scott E., Ramsay N., et al.: «Unrelated donor bone marrow transplantation therapy for chronic myelogenous leukemia». *Blood* 70:877, 1987;
  - 7) Gingrich R.D., Ginder G.D., Goeken N.E. et al.: «Allogeneic marrow grafting with partially mismatched, unrelated marrow donors». *Blood* 71:1375, 1988;
  - 8) Ash R.C., Casper J.T., Chitambar C.R. et al.: «Successful allogeneic transplantation of T-cell-depleted bone marrow from closely HLA-matched unrelated donors». *N. Engl. J. Med.* 322:485, 1990;
  - 9) O'Reilly R.J., Collins N.H., Kerman N. et al.: «Transplantation of marrow depleted of T cells by soybean lectin agglutination and E-rosette depletion: major histocompatibility complex-related graft resistance in leukemic transplant recipients». *Transplant Proc.* 17:455, 1985;
  - 10) Kernan N.A., Flomenberg N., Dupont B., O'Reilly R.J.: «Graft rejection in recipients of T cell-depleted HLA-nonidentical marrow transplants for leukemia». *Transplantation* 43:842, 1987;
  - 11) Bozdech M.J., Sondel P.M., Trigg M.E. et al.: «Transplantation of HLA haploidentical T-cell depleted marrow for leukemia: addition of cytosine arabinoside to the pretransplant conditioning prevents rejection». *Exp. Hematol.* 13:1201, 1985;
  - 12) Aschan J., Ringden O., Sundberg B. et al.: «Methotrexate combined with cyclosporin A decreases graft-vs.-host disease, but increases leukemic relapse compared to monotherapy». *Bone Marrow Transplant* 7:113, 1991;
  - 13) Cahn J.Y., Herve P., Flesch M. et al.: «Marrow transplantation from HLA non-identical family donors for the treatment of leukaemia/a pilot study of 15 patients using additional immunosuppression and T-cell depletion». *Br. J. Haematol.* 69:345, 1988;
  - 14) Thomas E.D., Storb R., Clift R.A. et al.: «Bone-marrow transplantation». *N. Engl. J. Med.* 292:832, 895, 1975;
  - 15) Vogelsang G.B., Hess A.D., Santos G.W.: «Acute graft-vs.-host disease: clinical characteristics in the cyclosporine era». *Medicine* 67:163, 1988;
  - 16) Weisdorf D., Haake R., Blazar B. et al.: «Treatment of moderate/severe acute graft-vs.-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome». *Blood* 75:1024, 1990;
  - 17) Deeg H.J., Henslee-Downey P.J.: «Management of acute graft-vs.-host disease». *Bone Marrow Transplant* 6:1, 1990;
  - 18) Roy J., McGlave P., Filipovich A. et al.: «Acute graft-vs.-host disease following unrelated donor marrow transplantation: failure of conventional therapy». *Blood* 76 (suppl. 1):562a, 1990;
  - 19) Billingham R.A.: «The biology of graft-vs.-host reactions». *Harvey Lect* 62:21, 1966;
  - 20) Santos G.W., Cole J.L.: «Effects of donor and host lymphoid and myeloid tissue injections in lethally x-irradiated mice treated with rat bone marrow». *J. Natl. Cancer Inst.* 21:279, 1958;
  - 21) Rodt H., Thierfelder S., Eulitz M.: «Anti-lymphocyte antibodies and marrow transplantation III. Effect of heterologous anti brain antibodies on acute secondary disease in mice». *Eur. J. Immunol.* 4:25, 1974;
  - 22) Tyan M.L.: «Modification of severe graft-vs.-host disease with antisera to the theta antigen or to whole serum». *Transplantation* 15:601, 1973;
  - 23) Vallera D., Soderling C., Carlson G. et al.: «Bone marrow transplantation across major histocompatibility barriers in mice. Effects of elimination of T cells from donor grafts by pre-treatment with monoclonal Thy 1.2 plus complement or antibody alone». *Transplantation* 31:218, 1981;
  - 24) Lampert I., Janosy G., Sutters A., et al.: «Immunological analysis of the skin in graft-vs.-host disease». *Clin. Exp. Immunol.* 50:123, 1982;
  - 25) Slavin R.E., Woodruff J.M.: «The pathology of bone marrow transplantation». *Pathol. Annu.* 9:291, 1974;
  - 26) Sale G.E., Lerner K.G., Barker E.A. et al.: «The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-vs.-host disease in man». *Am. J. Pathol.*, 89:621, 1977;
  - 27) Epstein R.J., McDonald G.B., Sale G.E. et al.: «The diagnostic accuracy of the rectal biopsy in acute graft-vs.-host disease». *Am. J. Surg. Pathol.* 6:293, 1982;
  - 28) Gallucci B.B., Sale G.E., McDonald G.B. et al.: «The fine structure of human rectal epithelium in acute graft-vs.-host disease». *Am. J. Surg. Pathol.* 6:293, 1982;
  - 29) Beschorner W.E., Costantino F.A., Tutschka P.J., Santos G.W.: «Characterization of inflammatory cells of human skin with acute graft-vs.-host disease». *Exp. Hematol.* 10:6, 1982;
  - 30) Beschorner W.E., Farmer E.R., Saral R. et al.: «Epithelial class II antigen expression in cutaneous graft-vs.-host disease». *Transplantation* 44:237, 1987;
  - 31) Kaye Y.N., Neumann P.M., Kersey J. et al.: «Identity of immune cells in graft-vs.-host disease of the skin. Analysis using monoclonal antibodies by indirect immunofluorescence». *Am. J. Pathol.* 116:436, 1984;
  - 32) Poyton C.H.: «T cell depletion in bone marrow transplantation». *Bone Marrow Transplant* 3:265, 1988;
  - 33) Reinsmoen N.L., Kersey J.H., Bach G.H.: «Detection of HLA restricted anti-minor histocompatibility antigen(s) reactive cells from skin GVHD lesions». *Hum. Immunol.* 11:249, 1984;
  - 34) Tyler J.D., Steinmueller D.: «Cell-mediated cytotoxicity to non-MHC alloantigens on mouse epidermal cell. III Epidermal cell-specific cytotoxic T lymphocytes». *J. Immunol.* 126:1759, 1981.



## COMPLICANZE TARDIVE NEL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

Cap.me. Roberto Rossetti\*

Cap.me. Corrado M. Durante\*\*  
Col.me Franco Condò\*\*

Dottorssa Fiammetta Fe'\*\*\*

Attualmente circa 2000 pazienti sono ancora in vita a distanza di circa 5 anni dal trapianto di midollo osseo; alcuni sono sopravvissuti più di 20 anni. Sebbene alcuni di questi siano stati recuperati ad una vita completamente normale e produttiva, altri hanno sviluppato delle complicanze (1,2) (tab. 1) (fig. 1).

## MANCATO ATTECCIMENTO DEL TRAPIANTO E DISFUNZIONE MIDOLLARE

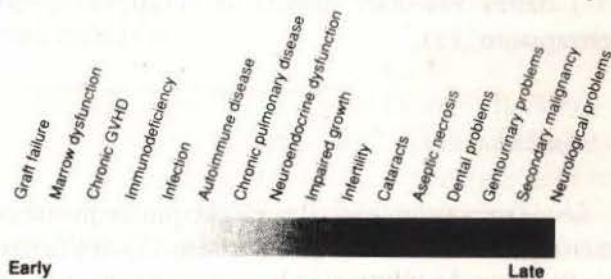
Il mancato attecchimento del trapianto è una evenienza estremamente poco frequente dopo trapianto di midollo HLA-identico ma è altresì comune dopo trapianto di midollo HLA-non identico o depleto di cellule T. Sebbene questa complicanza si manifesti in genere subito dopo il trapianto, essa si può sviluppare diversi mesi dopo, con o senza recupero delle cellule dell'ospite. Le cause, che possono essere responsabili di questo, sono i difetti intrinseci delle cellule stromali, o l'infezione da parte del cytomegalovirus (CMV) dello stroma o delle cellule emopoietiche, o un effetto mediato dalla GVHD, come è stato illustrato in pazienti con attecchimento solo linfoide senza ricostituzione emopoietica (3,4). Una trombocitopenia isolata potrebbe essere la manifestazione di una grave GVHD cronica (5). I pazienti con anemia aplastica potrebbero andare incontro tardivamente a fallimento del trapianto accompagnato dal recupero del midollo autologo; questo è stato osservato particolarmente dopo la sospensione della ciclosporina (6). I pazienti ai quali viene somministrato midollo ABO incompatibile spesso hanno emolisi, reticolocitopenia, ed ipoplasia eritroide che possono renderli trasfusione-

dipendenti per mesi o addirittura per anni dopo il trapianto (7). Sono state anche riportate una prolungata neutropenia, probabilmente di tipo autoimmune, ed una tardiva fibrosi midollare (8).

## IMMUNODEFICIENZA

Tutti coloro che sono sottoposti a BMT mostrano un difetto dell'immunità cellulare e umorale per almeno tre o quattro mesi (9). Nei pazienti con GVHD cronica questo difetto può persistere per anni. Il numero delle cellule CD4+ può essere diminuito ed il numero delle CD8+ aumentato, e l'evidenza di cellule CD4+, CD8+, CD5- può essere correlata con la GVHD. I pazienti con GVHD potrebbero avere livelli di cellule T circolanti con un deficit della proteina chinasi C, dipendente dalla attività della pompa Na+/K+, che è probabilmente responsabile del numero ridotto delle cellule T con potenziale clonogenico (10). Una grave disfunzione timica provoca la mancata selezione delle cellule T e

Table 1  
Delayed Complications after Marrow Transplantation



(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.



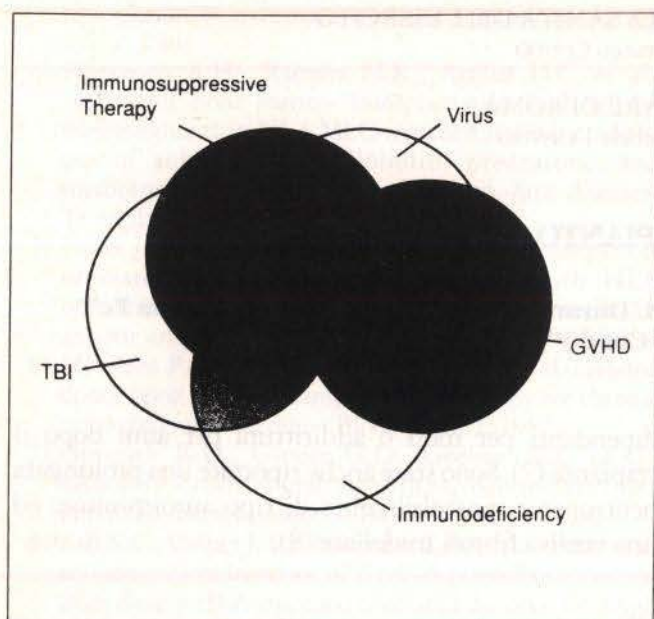


Fig. 1 – The multifactorial nature of delayed complications following marrow transplantation.

quindi lo sviluppo di autoimmunità (11). Sebbene il livello di immunoglobuline sieriche possa essere normale, la risposta antigene-specifica e lo switch della risposta da primaria a secondaria sono spesso difettose (9), determinando una risposta inefficiente ai vari organismi patogenetici ed alle vaccinazioni.

## INFEZIONI

I pazienti sono molto suscettibili alle infezioni per la loro ridotta immunocompetenza e per gli effetti immunosoppressivi della GVHD e del trattamento associato. Questo rischio è ulteriormente amplificato dall'asplenia funzionale, dall'alterazione delle barriere dell'ospite come le membrane mucose, ed inoltre dalla limitata capacità da parte dell'ospite di riparare i tessuti ed i danni vascolari dovuti al condizionamento pretrapianto (13).

### *Infezioni batteriche*

Le vie respiratorie sono il bersaglio più frequente per microrganismi come lo *S. pneumoniae*, l'*H. influenzae*, o lo *S. aureus*. Le infezioni polmonari e dei seni possono contribuire allo sviluppo di una malattia polmonare di

tipo restrittivo o ostruttivo. Queste infezioni possono essere più frequenti nel paziente con preesistenti malattie polmonari (13).

### *Infezioni virali*

Il virus varicella-zoster (VZV) è una causa frequente di malattia; mesi o anni dopo il trapianto, dal 30 al 45% dei pazienti sviluppa una infezione da VZV segmentaria o diffusa (14); l'incidenza di questo evento è stata ridotta con l'uso profilattico dell'aciclovir (15). I fattori di rischio per lo sviluppo di una infezione da VZV includono il trapianto allogenico, la non identità tra donatore e ricevente, la GVHD e la terapia immunosoppressiva per la GVHD. La polmonite da CMV può essere una complicanza tardiva nei pazienti con GVHD cronica (13).

### *Altre infezioni*

In particolare nei pazienti con GVHD cronica sono state osservate infezioni fungine da candida, aspergillo e nocardia. L'infezione da pneumocystis carinii, una volta molto frequente, è ora quasi completamente prevenuta con la somministrazione profilattica di cotrimossazolo (16).

## PREVENZIONE E TRATTAMENTO

L'uso di antibiotici ad ampio spettro, di immunoglobuline e.v. (17), di aciclovir e di ganciclovir, l'uso di prodotti ematici CMV negativi e più recentemente di fattori stimolanti le colonie macrofagiche hanno ridotto l'incidenza e facilitato la gestione delle infezioni virali batteriche e fungine.

## DISORDINI AUTOIMMUNI

Dopo il trapianto di midollo allogenico, le cellule del donatore ricostituiscono il sistema immune del paziente solo se riconoscono il ricevente come "self". Se questo non si verifica allora si ha una GVHD, che è una alloaggressione, ed autoimmunità (11, 19). E' stato descritto lo sviluppo di alcuni autoanticorpi (20). Questi potrebbero avere un impatto clinico significativo; per esempio lo sviluppo di anticorpi antirecettori per



l'acetilcolina è stato associato con manifestazioni di miastenia gravis (21). Sono già stati descritti disordini ematologici di tipo autoimmune come la trombocitopenia, anemia e neutropenia.

## POLMONI E VIE AEREE

**Malattia restrittiva:** sono relativamente comuni difetti ventilatori di tipo restrittivo. In uno studio condotto anche tra pazienti lungosopravvissuti, ad un anno circa il 20% mostrava una diminuzione della capacità totale polmonare di 0,81 lt, una diminuzione della capacità vitale di 0,54 lt e della capacità di diffusione di 4,4 ml/min/mmHg. Questi problemi non sono correlati con il regime di condizionamento e sembrano essere reversibili. I pazienti che hanno una polmonite interstiziale precocemente dopo il trapianto manifestano la tendenza a sviluppare gravi modificazioni di tipo restrittivo.

**Malattia ostruttiva:** Almeno nel 10% dei pazienti con GVHD cronica si hanno problemi ostruttivi. Questi pazienti generalmente si presentano con tosse dispnea entro un anno e mezzo dal trapianto. Spesso si nota una diminuzione del volume espiratorio forzato in un minuto, così come diminuiti livelli sierici di IgG e IgA. In uno studio fu riportata una mortalità del 65%; circa un terzo dei pazienti rispose alla terapia immunosoppressiva piuttosto che ai broncodilatatori.

La patogenesi di questi disordini è per gran parte ancora sconosciuta; alcuni difetti possono essere la conseguenza di cambiamenti di tipo restrittivo a carico delle piccole vie aeree. Una perdita delle cilia potrebbe essere causata dall'infiammazione e necrosi della mucosa. Alla patogenesi possono anche concorrere ripetute inalazioni dovute a disfunzione esofagea o a drenaggio purulento dai seni (22).

**Bronchiolite obliterante:** circa il 10% dei pazienti con GVHD cronica attiva è affetto da bronchiolite obliterante progressiva. L'esordio in genere avviene dai tre mesi ai due anni dopo il BMT. La malattia non risponde bene alla terapia con broncodilatatori. Sembra possa apportare un qualche beneficio una pronta terapia delle infezioni e della GVHD (21).

## DISFUNZIONI ENDOCRINE

**Funzione tiroidea:** un ipotiroidismo compensato si verifica nel 30-60% dei pazienti preparati con un regime

radioterapico che include una singola dose di irradiazione total body (TBI); l'incidenza è ridotta tra il 15 ed il 25% nei pazienti trattati con TBI frazionata e la funzione tiroidea è in genere normale dopo il condizionamento con la sola chemioterapia. Elevati livelli di TSH, diminuiti livelli di tiroxina ed ipotiroidismo potrebbero verificarsi tra 1 e 15 anni dopo il trapianto. Indipendentemente dagli effetti metabolici immediati, l'ipotiroidismo potrebbe contribuire a diminuire la crescita lineare. Ipertiroidismo è stato osservato in pazienti con GVHD cronica.

## CRESCITA

Dal 40 al 55% dei bambini a cui è stata somministrata una TBI ad alte dosi mostrano un deficit dell'ormone della crescita (GH). Nei bambini già sottoposti ad irradiazione del cranio, l'incidenza può arrivare al 90%. La velocità di crescita è ulteriormente inficiata dall'effetto diretto delle radiazioni sulle ossa e probabilmente dal trattamento immunosoppressivo per la GVHD. Qualche beneficio si è visto con una TBI frazionata piuttosto che a dose singola. Dati preliminari indicano che il GH somministrato a dosi settimanali di 15 UI/mq possono migliorare la crescita ma meno di quanto non accada in casi di deficit ormonale di altra eziologia.

**Pubertà:** lo sviluppo sessuale può essere gravemente alterato in entrambi i sessi. Il menarca e lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari sono ritardati in maniera significativa nei pazienti trattati con una dose singola di TBI di 10 Gy. Tanto maggiore è l'età del paziente al momento del trattamento, tanto minore sarà la possibilità di recuperare la funzione riproduttiva. La somministrazione di ormoni può favorire lo sviluppo puberale. A seguito di un trattamento con TBI frazionata o chemioterapia, circa la metà dei pazienti ha un normale sviluppo puberale.

## INFERTILITA'

A seguito della TBI, la maggior parte delle donne va incontro ad insufficienza gonadica e richiede la somministrazione di ormoni. Generalmente però una paziente sottoposta ad una TBI recupera la propria funzionalità ovarica e questo può consentirle di avere una gravidanza. Nei maschi è in genere conservata la funzione delle cellule di Leydig e la produzione di testo-



sterone e di ormone luteinizzante, ma la spermatogenesi è assente o anormale. E' raro che il paziente recuperi la spermatogenesi; qualche recupero avviene dopo anni dalla TBI.

Se la TBI non è inclusa nel regime di condizionamento, molte donne di 25 anni o più giovani recuperano la funzione ovarica in alcuni mesi o anni; un recupero è più raro in pazienti di età maggiore. Le alterazioni della funzione ovarica o testicolare comunque non escludono la possibilità del concepimento.

## EFFETTI OFTALMOLOGICI

Gli occhi sono un bersaglio della GVHD sia acuta che cronica (sindrome secca). In alcuni pazienti è stata osservata un'ostruzione del dotto nasolacrimale ed una dilatazione del sacco lacrimale. E' stato anche osservato lo sviluppo di cataratta capsulare posteriore nel 75% dei pazienti ai quali veniva somministrata una TBI in singola dose; in confronto l'incidenza dopo TBI frazionata o chemioterapia fu del 20%. Lavori recenti confermano questi dati mostrando un'incidenza dell'80% dopo TBI in singola dose, del 50% con TBI frazionata a dosi superiori ai 12 Gy, del 34% dopo TBI frazionata a dosi inferiori ai 12 Gy, e del 19% dopo chemioterapia. L'incidenza fu maggiore in quei pazienti ai quali furono somministrati contemporaneamente anche steroidi.

## NECROSI ASETTICA DELL'OSSO

E' noto che la necrosi asettica, in particolare della testa dell'omero e del femore, è un effetto collaterale della terapia con glucocorticoidi. Quindi non deve sorprendere che questa complicanza sia frequente dopo BMT. E' importante ricordare che la necrosi può manifestarsi con grande ritardo anche dopo brevi cicli di terapia ad alte dosi, come viene fatto per il trattamento della GVHD acuta. Numerosi pazienti hanno avuto la necessità di una protesi d'anca o del gomito.

## EFFETTI SUL DENTE

La sindrome secca orale, legata al regime di condizionamento pretrapianto, alla GVHD, o ad entrambe, spesso determina una scarsa igiene orale e decadimento dei denti. Inoltre, le radiazioni possono

alterare direttamente lo sviluppo dei denti, delle radici e delle ossa facciali, per la scarsa calcificazione, e comportare la chiusura apicale delle radici, micrognazia e ipoplasia mandibolare. Tutte queste complicanze si manifestano più frequentemente nei pazienti che arrivano al trapianto con un'età inferiore ai 7 anni.

## EFFETTI GENITOURINARI

Sebbene la cistite emorragica sia un'evenienza che si manifesta precocemente dopo il trapianto, può comportare in seguito restringimento della vescica e altri disordini del tratto urinario. La nefrite da radiazioni è stata osservata dopo irradiazione ad alte dosi. In pazienti con GVHD cronica e dopo il trattamento con ciclosporina si può manifestare la sindrome emolitico-uremica o la porpora trombotica trombocitopenica. Casi recenti hanno mostrato la possibilità che la sindrome nefrotica che si presenta a distanza dal trapianto possa essere una manifestazione della GVHD cronica.

## NEOPLASIE SECONDARIE

Nei pazienti sottoposti a trapianto la TBI, l'immunosoppressione, l'immunodeficienza, le infezioni virali, la stimolazione immune cronica, e la predisposizione genetica sono state tutte associate allo sviluppo di neoplasie. Recentemente è stata esaminata una casistica comprendente 1926 pazienti trapiantati a Seattle per neoplasieematologiche, la maggior parte dei quali fu sottoposta ad un condizionamento con TBI e chemioterapia, e 320 pazienti con anemia aplastica, la maggior parte dei quali fu sottoposta a condizionamento con sola chemioterapia. 35 pazienti svilupparono una seconda neoplasia da 1,5 a 14 anni dopo il trapianto; 16 ebbero un linfoma non Hodgkin, 6 una leucemia, e 13 tumori solidi. Approssimativamente si osservarono 1,2 casi di neoplasie ogni 100 esposizioni durante il primo anno dopo il trapianto, e 0,5 casi per gli anni seguenti. Questi dati suggeriscono un'incidenza del tumore da sei a sette volte più alta nei pazienti sottoposti a BMT rispetto ai non trapiantati. I fattori di rischio includono il trattamento della GVHD con globulina antitumorale o con anticorpo monoclonale anti/CD 3, e la TBI. Un fattore di rischio addizionale per lo sviluppo di un linfoma non Hodgkin è dato dalla deplezione T linfocitaria



del midollo e dalla non identità HLA, che sono spesso associate con l'integrazione del genoma del virus di Epstein-Barr nel DNA delle cellule tumorali.

Dati provenienti dal Registro Internazionale dei Trapianti di Midollo indicano che dei 9732 pazienti trapiantati, 109 svilupparono una seconda neoplasia. Uno studio delle prime 39 neoplasie secondarie osservate tra 4855 pazienti indica un'incidenza approssimativa di 0,6 persone/anno, dato molto simile a quello dello studio di Seattle. Uno studio di Parigi molto recente dimostra un'incidenza di seconde neoplasie del 22% a 10 anni in pazienti con grave anemia aplastica preparati con ciclofosfamide ed irradiazione toracoaddominale, confrontata con il 6% dei pazienti condizionati con sola ciclofosfamide. Questi dati suggeriscono che è l'irradiazione, piuttosto che la malattia, il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di una seconda neoplasia dopo il trapianto.

## SISTEMA NERVOSO CENTRALE E FUNZIONE INTELLETTUALE

Cambiamenti strutturali, includendo dilatazione ventricolare, calcificazioni, ed ipodensità della sostanza bianca, sono state spesso osservate dopo irradiazione e chemioterapia, in particolare se somministrata per via intratecale. Possono anche verificarsi disfunzioni ipotalamico-ipofisarie, deficit di memoria, ridotta capacità di concentrazione, e deficit della capacità verbale. I bambini possono raggiungere punteggi più bassi nei test I.Q. se paragonati a quelli dei bambini di pari età non trattati.

## EFFETTI PSICOSOCIALI

Uno studio recente condotto tra pazienti sottoposti a BMT ha evidenziato che il recupero delle capacità funzionali dopo il trapianto diminuisce quanto più è elevata l'età del paziente al momento del trapianto, in particolare se le proprie capacità fisiche sono state compromesse. Lo stato funzionale non era significativamente associato con il tempo trascorso dal trapianto né con la diagnosi originaria. La qualità di vita era correlata in maniera inversa al numero ed alla gravità dei disordini previamente descritti.

Fu interessante notare che nonostante la varietà dei problemi lamentati, la maggior parte dei pazienti so-

stenne che non avrebbero cambiato il proprio tipo di trattamento.

## CONCLUSIONI

Con l'aumento del tempo di osservazione è emerso un quadro più chiaro dell'impatto delle complicanze acute e più tardive sui pazienti lungo sopravvissuti dopo BMT. Molti pazienti sopravvivono in remissione stabile, vivendo in maniera normale; altri pazienti, sebbene in remissione, hanno dei problemi. Devono essere condotti degli sforzi tesi a prevenire queste complicanze tardive. Potrebbe essere apportato un qualche beneficio attraverso modificazioni del regime di condizionamento e con la prevenzione della GVHD (12).

**Riassunto.** — Il lavoro è una dettagliata analisi di tutte le complicanze che si verificano a distanza di tempo da un trapianto, analizzando specificamente le alterazioni a carico dei diversi organi e funzioni.

**Résumé.** — Cet ouvrage est une analyse détaillée de toutes les complications qui se vérifient de loin de temps d'une transplantation, en analysant en détail les altérations des différents organes et fonctions.

**Summary.** — The work analyses in detail all the late complications after a BMT, specifying the alterations of the different organs and functions.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Sullivan K.M., Weiden P.L., Storb R. et al.: «Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia». *Blood*, 73: 1720-1728, 1989;
- 2) Ringden O., Horowitz M.M.: «Graft-versus-leukemia reactions in humans». *Transplant Proc*, 21: 2989-2992, 1989;
- 3) Laver J., Ebell W., Castro-Malaspina H.: «Radiobiological properties of the human hemopoietic microenvironment: Contrasting sensitivities of proliferative capacity and hemopoietic function to in vitro irradiation». *Blood*, 67: 1090-1097, 1986;



- 4) Simmons P., Kaushansky K., Torok-Storb B.: «Mechanisms of a cytomegalovirus-mediated myelosuppression: Perturbation of stromal cell function versus direct infection of myeloid cells». *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 87: 1386-1390, 1990;
- 5) First L.R., Smith B.P., Lipton J., Nathan D.G., Rapoport J.M.: «Isolated thrombocytopenia after allogeneic bone marrow transplantation: Existence of transient and chronic thrombocytopenic syndromes». *Blood*, 64: 368-374, 1985;
- 6) Hows J., Palmer S., Gordon-Smith E.C.: «Cyclosporine and graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia». *Br. J. Haematol*, 60: 611-617, 1985;
- 7) Sniecinski I.J., Oien L., Petz L.D., Blume K.G.: «Immunohematologic consequences of major ABO-mismatched bone marrow transplantation». *Transplantation*, 45: 530-534, 1988;
- 8) Deeg H.J.: «Delayed complications and long-term effects after bone marrow transplantation». *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 4: 641-657, 1990;
- 9) Lum L.G.: «Immune recovery after bone marrow transplantation». *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 4: 659-675, 1990;
- 10) Izquierdo M., Redondo J.M., Balboa M.A. et al.: «Deficient protein kinase C-dependent  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger activity in T cells from bone marrow transplantation recipients». *J. Immunol.*, 143: 2185-2192, 1989;
- 11) Schwartz R.H.: «Acquisition of immunologic self-tolerance». *Cell*, 57: 1073-1081, 1989;
- 12) Kalhs P., Panzer S., Kletter K. et al.: «Functional asplenia after bone marrow transplantation. A late complication related to extensive chronic graft-versus-host disease». *Ann Intern Med.*, 109: 461-464, 1988;
- 13) Bowden R.A.: «Infections in patients with graft-versus-host disease». In: Burakoff S.J., Deeg H.J., Ferrara J., Atkinson K. (ed). *Graft-versus-Host Disease: Immunology, Pathophysiology, and Treatment*. New York, Marcel Dekker, Inc.; 525-538, 1990;
- 14) Atkinson K., Meyers J.D., Storb R., Prentice R.L., Thomas E.D.: «Varicella zoster virus infection after marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia». *Transplantation*, 29: 47-50, 1980;
- 15) Shepp D.H., Meyers J.D.: «Viral infections in the compromised host». In: Brain M.C., Carbone P. (eds). *Current therapy in Hematology-Oncology 1985/1986*. Toronto/Philadelphia: B.C. Decker, Inc.; 153-157, 1985;
- 16) Hughes W.T., Rivera G.K., Schell M.J., Thornton D., Lott L.: «Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis». *N. Engl. J. Med.*; 316: 1627-1632, 1987;
- 17) Sullivan K.M., Kopecky K.J., Locom J. et al.: «Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation». *N. Engl. J. Med.*; 323: 705-712, 1990;
- 18) Bowden R.A., Sayers M., Flournoy N. et al.: «Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation». *J. Engl. J. Med.*; 314: 1006-1010, 1986;
- 19) Kronenberg M.: «Self-tolerance and autoimmunity». *Cell*; 65: 537-542, 1991;
- 20) Loughran T.P. Jr., Sullivan K.M.: «Early detection and monitoring of chronic graft-versus-host disease». In: Burakoff S.J., Deeg H.J., Ferrara J., Atkinson K. (eds). *Graft-versus-Host Disease: Immunology, Pathophysiology, and Treatment*. New York: Marcel Dekker; 631-636, 1990;
- 21) Smith C.I., Aarli J.A., Biberfeld P. et al.: «Myasthenia gravis after bone-marrow transplantation: Evidence for a donor origin». *N. Engl. J. Med.*; 309: 1565-1568, 1983;
- 22) Clark J.G., Schwartz D.A., Flournoy N. et al.: «Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants». *Ann. Intern. Med.*, 107: 648-656, 1987.



**GRAFT VERSUS HOST DISEASE CRONICA DOPO TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO**

**Cap.me. Roberto Rossetti\* S.Ten.me. Mauro Mezzabotta\* Magg.me. Sandro Salciccia\*\*  
Col.me. Franco Condò\*\***

**LA GRAFT VERSUS HOST DISEASE CRONICA DOPO BMT**

La graft versus host disease è stata scoperta per la prima volta alla metà degli anni 70, quando i pazienti che erano stati sottoposti ad un trapianto di midollo da donatori consanguinei HLA-identici cominciavano a sopravvivere per periodi più lunghi. La malattia si è rivelata fatale in questi pazienti; spesso si riconosceva solo tardivamente e veniva trattata in maniera inadeguata. La GVHD si verifica ancora nel 50% dei pazienti sottoposti a BMT da donatore consanguineo HLA-identico ma solo il 5% mette in pericolo la vita del paziente. Inoltre la GVHD non è ancora considerata per il suo potenziale curativo nei confronti della malattia maligna (1, 2, 3, 4, 5).

La GVHD cronica è una sindrome multiorgano che possiede una certa similitudine clinica con le malattie collagene-vascolari. L'evento iniziale è un attacco immune da parte delle cellule T del donatore sulle cellule dell'ospite che differiscono per gli antigeni di istocompatibilità. I reperti istologici includono un danno epiteliale, un infiltrato infiammatorio di cellule mononucleate, fibrosi, e ipocellularità ed atrofia del sistema linfoide. Modelli animali per la GVHD cronica sono stati descritti nel topo, nel ratto e nel cane (7, 8, 9, 10).

Un deficit immune combinato è presente inizialmente in tutti i riceventi un trapianto di midollo, ma in quelli con una GVHD cronica questo in genere si risolve in circa 12 mesi dopo il trapianto. Molte componenti contribuiscono a questo deficit immunitario (fig. 1).

**PATOGENESI DELLA GVHD CRONICA**

Oltre al deficit immunitario sono stati descritti altri meccanismi che contribuiscono alla patogenesi di questa sindrome.

Questi includono:

- 1) l'inizio della reazione da parte dei linfociti T del donatore;
- 2) la persistenza in circolo di cellule T alloreattive;
- 3) lo sviluppo di cellule T alloreattive;
- 4) lo sviluppo di cellule di modulazione della risposta immunitaria;
- 5) lo sviluppo di autoanticorpi circolanti.

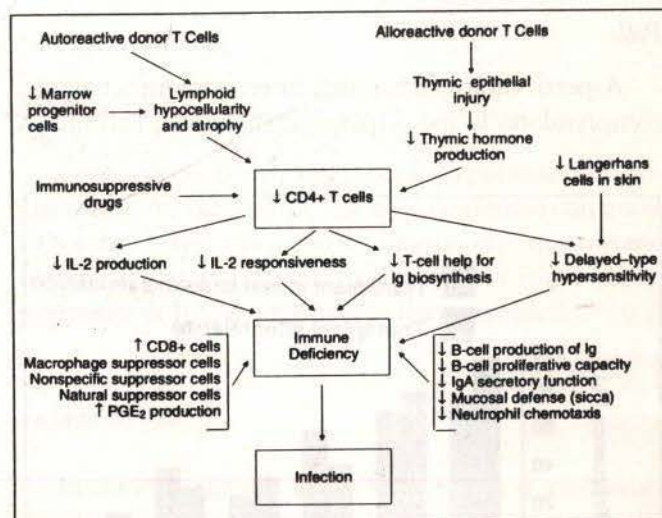


Fig. 1 – The multiple components of the immune deficiency and infectious susceptibility of patients with chronic GVHD. Ig, immunoglobulin; IL-2, interleukin-2; PG, prostaglandin. Adapted with permission from (14).

(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.



## ASPETTI CLINICI

Nei pazienti con GVHD cronica è interessato un gran numero di organi come la pelle, le mucose, e il tratto gastroenterico. Il midollo osseo, i polmoni, i muscoli, i tendini, le superfici sierose e la vagina sono interessate molto meno frequentemente.

Non è chiaro se l'interessamento può coinvolgere anche i reni, la vescica ed il cervello (fig. 2).

La GVHD cronica è definita come quella sindrome che insorge 100 giorni o più dopo il trapianto, sebbene manifestazioni cliniche tipiche della GVHD cronica possano manifestarsi anche precocemente a 70 giorni dal trapianto oppure tardivamente a 15 mesi. La GVHD cronica può essere anche il risultato di una progressione a partire da una condizione di GVHD acuta. La malattia può verificarsi dopo un periodo durante il quale non si è manifestato alcun segno di GVHD, oppure può insorgere senza che una GVHD la preceda; è la cosiddetta forma *de novo*. La GVHD cronica è definita locale quando c'è solo interessamento cutaneo o epatico, oppure di entrambi, e diffusa quando anche altri organi sono interessati. Il punteggio di Karnofsky si è rivelato come un metodo pratico per stabilire la severità della malattia ed il suo impatto sulla qualità della vita del paziente. Un altro schema molto usato classifica la sindrome come lieve, moderata o grave. Criteri di punteggio più specifici devono ancora essere definiti (tab. 1).

### Pelle

Aspetti caratteristici dell'interessamento cutaneo comprendono la ipo o iperpigmentazione, l'eritema a

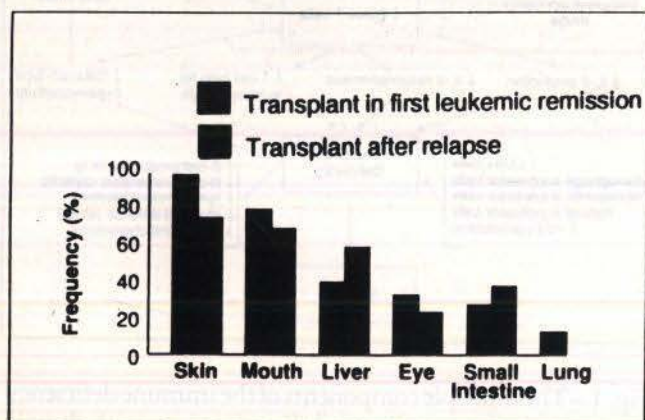


Fig. 2 – Organ involvement in GVHD. Adapted with permission from (14).

Table I – Criteria for the diagnosis of chronic graft-versus-host disease

#### Limited chronic GVHD

Either or both:

1. Localized skin involvement
2. Hepatic dysfunction due to chronic GVHD

#### Extensive chronic GVHD

Either:

1. Generalized skin involvement, or
2. Localized skin involvement and/or hepatic dysfunction due to chronic GVHD, plus:
  - a. Liver histology showing chronic aggressive hepatitis, bridging necrosis or cirrhosis, or
  - b. Involvement of eye: Schirmer's test with less than 5 mm wetting, or
  - c. Involvement of minor salivary glands or oral mucosa demonstrated on labial biopsy specimen, or
  - d. Involvement of any other target organ.

chiazze, papule eritematose o violacee spesso ricoperte da lichen planus striato. In seguito, la fibrosi dermica e sottocutanea può causare ispessimento ed indurimento della cute, rendendola simile a quella della sclerodermia localizzata o generalizzata. La perdita dei capelli è come nelle aree coinvolte. La combinazione di queste caratteristiche può comportare un grave danno estetico. La fibrosi può determinare irrigidimento delle articolazioni, ulcere cutanee, scarsa capacità di guarigione delle ferite, serio impedimento agli accessi vascolari. Un rash cutaneo può scaturire da una esposizione al sole, per cui tutti i pazienti sottoposti ad un trapianto di midollo allogenico dovrebbero usare una crema solare 15+ per almeno un anno dopo il trapianto.

### Bocca

Possono essere interessate tutte le mucose ed in secondo luogo le ghiandole salivari minori della bocca. Le alterazioni più precoci sono delle strie biancastre della mucosa delle guance, delle labbra e del palato che ricordano il lichen planus. Anche l'eritema è comune; questo può progredire fino all'ulcerazione, che può diventare molto dolorosa, rendendo molto difficile l'alimentazione. Il danneggiamento delle ghiandole salivari



minori determina un minore flusso di saliva con conseguenza secchezza della bocca. Se questo è il solo aspetto di una GVHD cronica allora può essere molto efficace la fototerapia intraorale con i raggi UVA allo psoralene. È molto importante documentare la diagnosi attraverso una biopsia mucosa delle labbra; uno studio ha suggerito che la riduzione della quantità di saliva è legata all'uso dell'irradiazione totale legata al regime preparatorio pretrapianto, piuttosto che alla GVHD cronica.

### *Occhi*

La cheratocongiuntivite secca è la manifestazione più comune dell'interessamento oculare, e comporta una sintomatologia particolarmente spiacevole dovuta alla secchezza degli occhi. Sono stati anche descritti uveite e lagoftalmo cicatriziale. Il grado di riduzione della formazione delle lacrime dovrebbe essere valutato almeno tre volte l'anno attraverso il test di Schirmer.

Una strategia molto importante per minimizzare il danno alla cornea è costituito dall'uso di lacrime artificiali e da occhiali schermati ai lati per impedire l'entrata di particelle di polvere negli occhi.

### *Seni*

La sinusite è molto comune nei pazienti con GVHD cronica ed è il risultato di una combinazione della sindrome secca che coinvolge i seni e della predisposizione alle infezioni da batteri Gram+ in particolare lo pneumococco. Il presidio terapeutico è costituito dalla terapia antibiotica. Nei pazienti che manifestano episodi ricorrenti potrebbe diventare necessario il posizionamento di un drenaggio chirurgico.

### *Tratto gastrointestinale*

L'interessamento dell'esofago, una volta molto comune negli stadi avanzati, ora si verifica molto meno frequentemente. Il paziente accusa difficoltà alla deglutizione e dolore retrosternale: all'endoscopia si può evidenziare una caratteristica desquamazione epiteliale. Il dolore retrosternale è causato dal reflusso acido.

Nella GVHD cronica, molto meno che nell'acuta, si ha un interessamento dell'intestino nel suo primo ed

ultimo tratto. La sintomatologia è costituita da diarrea e dolore addominale. Nei casi più avanzati è stato documentato anche malassorbimento così come fibrosi sottomucosa.

### *Polmoni*

Raramente è stato descritto interessamento delle grandi vie aeree. I sintomi sono caratterizzati da tosse e broncorrea. La malattia delle piccole vie aeree, sebbene anche essa poco frequente, si verifica più spesso ed è caratterizzata da bronchiolite obliterante. Questa in genere non risponde bene alla terapia immunosoppressiva ed è caratterizzata da dispnea progressiva, pneumotorace, e da una alterazione dei test di funzionalità respiratoria. Essa è spesso fatale. La morte è dovuta ad insufficienza respiratoria o ad un pneumotorace incontrollabile. Spesso ci si imbatte in una storia di infezioni respiratorie recidivanti da *pseudomonas aeruginosa*. In genere si manifesta in concomitanza con bassi livelli sierici di IgG.

Manifestazioni polmonari rare includono la polmonite interstiziale e la fibrosi polmonare.

### *Vagina*

Sono state descritte infiammazione vaginale, secchezza, formazione di sinechie e stenosi.

### *Muscoli*

Come evento occasionale si è avuta polimiosite associata alla GVHD cronica, che si è manifestata con grave debolezza prossimale, con le biopsie che mostravano fibre muscolari necrotiche, infiammazione interstiziale, e depositi di IgG evidenziati in fluorescenza.

### *Sistema nervoso*

In associazione con la GVHD cronica si sono avuti casi di neuropatia associata con fibrosi sottocutanea, una neuropatia periferica che impedisce i movimenti e la miastenia grave. È stato anche riportato un possibile interessamento del sistema nervoso centrale con aggregati focali linfocitocitari, ma il dato necessita di ulteriori conferme.



### Sistema urinario

Recentemente sono stati descritti casi di interessamento renale e vescicale secondario alla GVHD cronica. L'interessamento renale si presentava clinicamente e al microscopio elettronico come sindrome nefrosica minima.

L'interessamento vescicale si presentava come una grave cistite.

### Sistema emopoietico

L'eosinofilia e la trombocitopenia sono gli aspetti più comuni della GVHD cronica. Quest'ultima è associata ad una peggiore prognosi.

## INFEZIONI

Le infezioni batteriche, fungine e virali sono comuni nei pazienti con GVHD cronica e sono la causa di morte più frequente in questi pazienti (fig. 3). I cocci capsulati gram+ sono gli agenti batterici più frequentemente coinvolti. Le infezioni da virus varicella-zoster si verificano in quasi il 40% dei pazienti sottoposti a BMT e in quasi l'80% dei pazienti con GVHD cronica in cui siano individuabili cellule suppressor non specifiche circolanti. La polmonite interstiziale si verifica tardivamente nei pazienti che hanno una GVHD cronica post-trapianto e può essere causata da una gran varietà di agenti patogeni (Fig. 4).

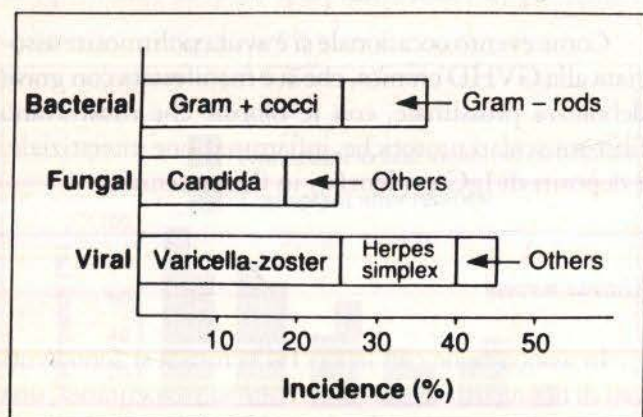


Fig. 3 – Etiology of infections occurring at least six months after HLA-identical sibling marrow transplantation for hematologic malignancy or severe aplastic anemia. Adapted with permission from (14).

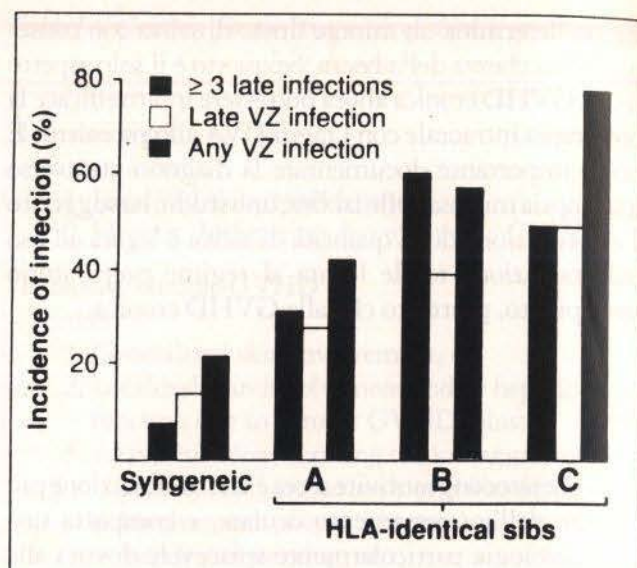


Fig. 4 – Infections in patients given syngeneic marrow transplants or HLA-identical sibling marrow transplants (A) without chronic GVHD or circulating T-suppressor cells; (B) with chronic GVHD but no detectable circulating T-suppressor cells; or (C) with chronic GVHD and circulating T-suppressor cells. VZ, varicella-zoster infection. Adapted with permission from (14).

Il trattamento profilattico con cotrimossazolo (2 cps/die due giorni a settimana) è sufficiente per minimizzare significativamente il rischio di infezioni batteriche e da pneumocystis nei pazienti con GVHD cronica e dovrebbe essere continuato se c'è l'evidenza clinica della malattia o immunosoppressione. Alcuni pazienti contraggono infezioni batteriche nonostante la profilassi. Essi dovrebbero essere trattati con penicillina o una cefalosporina in aggiunta al cotrimossazolo.

## FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI UNA GVHD CRONICA

Il principale fattore predisponente per lo sviluppo di una GVHD cronica dopo un BMT è l'insorgenza di un quadro di GVHD acuta (6). Anche l'età maggiore e la somministrazione delle cellule del buffy coat del donatore sono stati considerati tra i fattori di rischio per la GVHD cronica.

I fattori di rischio per lo sviluppo di una GVHD cronica, nel caso non si verifichi una GVHD acuta, includono l'età del ricevente maggiore di 20 anni, l'uso



di un midollo depleto di linfociti T, e l'uso di donatori alloimmuni di sesso femminile per riceventi di sesso maschile. Questi fattori di rischio sono molto simili a quelli descritti per la GVHD acuta.

Il buffy coat contiene un grande numero di cellule T che sono le responsabili dell'aumentato rischio di GVHD.

Il meccanismo con il quale operi l'età non è ancora chiaro, ma potrebbe esser causato dal deterioramento della funzione timica con l'aumentare dell'età.

I donatori alloimmuni sono stati presumibilmente presensibilizzati ai loro riceventi da precedenti trasfusioni di sangue o gravidanze.

È controverso il ruolo dell'infezione da Cytomegalovirus (CMV) nel predisporre ad una GVHD cronica. Alcuni studi sembrano dimostrare che il donatore sieropositivo per infezione citomegalica determina un rischio aumentato di sviluppare una GVHD nel ricevente.

## DIAGNOSI PRECOCE E MONITORAGGIO

Uno studio condotto per svelare quadri subclinici di GVHD cronica a 100 giorni dal trapianto, ha evidenziato che lo studio di una biopsia cutanea esaminata al microscopio ottico è un indicatore predittivo per il successivo sviluppo di una GVHD cronica.

Sfortunatamente però i pazienti con forme di GVHD cronica subclinica non beneficiano di una precoce terapia immunosoppressiva. Infatti più del 70% dei pazienti sviluppò clinicamente una forma di GVHD cronica conclamata. Inoltre, nei pazienti in cui la GVHD rimase subclinica, si vide un vistoso aumento delle recidive di leucemia. Quindi l'importanza di un regolare monitoraggio dello sviluppo di una GVHD cronica non può essere enfatizzata.

## TRATTAMENTO DELLA GVHD CRONICA

Il trattamento a lungo termine con ciclosporina dopo il trapianto può diminuire il rischio di una GVHD cronica; è consigliabile scalare la terapia con ciclosporina del 5% a settimana partendo dalla settimana 7 dopo il trapianto, piuttosto che sospenderla bruscamente. Certamente segni di GVHD acuta possono manifestarsi se la ciclosporina è sospesa in un periodo di tempo troppo breve (da uno a tre mesi). Nel caso questo avvenga allora è opportuno istituire nuovamente la terapia con ciclosporina a dosi piene (approssimativamente 12,5

mg/kg/die dipendente dalla funzione renale come indicato dalla creatinina sierica). Se non avviene la risoluzione del quadro dopo alcune settimane allora si deve aggiungere prednisolone alla dose di 2 mg/kg/die per due settimane seguito da dosi inferiori a 1 mg/kg/die a giorni alterni per un periodo di nove mesi. Una strategia simile deve essere adottata nei pazienti trattati con il solo prednisone e resistenti a questo, ai quali deve essere aggiunta ciclosporina a giorni alterni.

Uno studio prospettico randomizzato ha dimostrato essere il solo prednisone superiore alla associazione prednisone-azatioprina nei pazienti con GVHD ai quali non veniva somministrata ciclosporina.

Il vantaggio era conferito in primo luogo dal minore numero di infezioni del gruppo trattato con solo prednisone.

L'uso della fototerapia con PUVA è stato efficace in alcuni casi di GVHD cronica della bocca e della pelle resistente, ed ha consentito di ridurre il dosaggio del prednisone. La talidomide è sembrata efficace sia nella prevenzione che nel trattamento della GVHD in modelli murini. Trial preliminari condotti su uomini hanno prodotto eccellenti risposte in pazienti con forme di GVHD lichenoidi e sclerodermo cutanee così come in GVHD orali, oculari ed epatiche che non rispondono alla ciclosporina ed ai corticosteroidi.

Ulcere cutanee sono state trattate con successo attraverso trapianti di cute del donatore, e le forme di grave interessamento epatico da GVHD con il trapianto ortotopico di fegato.

## PROFILASSI (tab. 2)

I protocolli per la prevenzione della GVHD sono stati focalizzati primariamente sulla riduzione dell'incidenza e della gravità della GVHD acuta. Sebbene l'associazione della ciclosporina con un breve ciclo con methotrexate abbia prodotto una significativa diminuzione dell'incidenza della GVHD acuta di grado moderatograde rispetto al trattamento con ciascuno agente da solo, non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza della GVHD cronica, che si manifesta in circa il 25% dei pazienti dopo terapia con farmaci usati singolarmente oppure in associazione.

La deplezione delle cellule T dal midollo che viene trapiantato riduce l'incidenza e la gravità della GVHD acuta, ed almeno uno studio ha mostrato una diminuzione dell'incidenza della GVHD cronica. Comunque,



Table II – Prevention of graft-versus-host disease

Histocompatibility matching of donor and recipient
In vivo prophylaxis
Methotrexate (MTX)
Cyclophosphamide
Antithymocyte globulin (ATG)
Cyclosporine (CSP)
MTX + Prednisone
MTX + ATG + Prednisone
MTX + CSP ± Prednisone
Sterile environment and gut decontamination
In vitro marrow treatment
Monoclonal and T cell antibody ± complement
Monoclonal anti T cell antibody coupled with ricin
E-rosette depletion
ATG + complement
Elutriation
Soybean lectin agglutination
Immunoadsorbent column
Total lymphoid irradiation
Thymic transplantation

l'aumento di frequenza del rigetto del trapianto e della recidiva di leucemia ha vanificato il vantaggio offerto dalla procedura in relazione alla sopravvivenza (fig. 5-6).

## NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

### Citochine

Sorprendentemente gatti sottoposti a trapianto di midollo MHC-incompatibile e trattati con fattori di stimolo granulocito-macrofagici (GM-CSF) dopo il trapianto non solo andavano incontro ad una ripresa più veloce dei neutrofili, ma anche ad un minor numero di GVHD, ed avevano una sopravvivenza notevolmente aumentata se confrontata a quella di un gruppo di controllo trattato con solo placebo. Risultati simili sono stati confermati nell'uomo; uno studio recente di Seattle ha riportato una riduzione statisticamente significativa della GVHD acuta di grado II-IV tra i pazienti trattati con GM-CSF dopo BMT da donatore non consanguineo se paragonata a controlli storici. Potrebbe essere ipotizzato

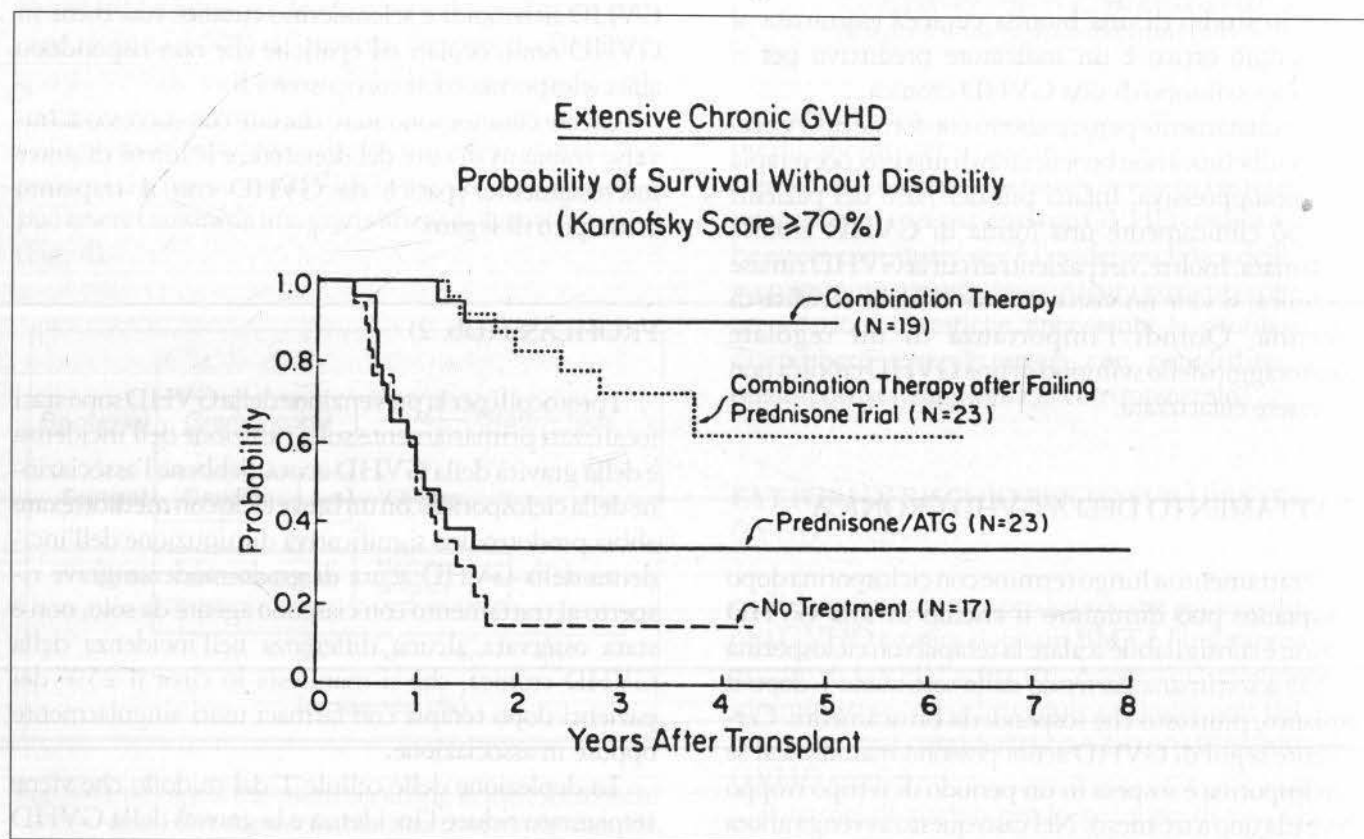


Fig. 5 – Kaplan-Meier estimates of the probability of survival without disability (Reference 286. Reprinted with permission).

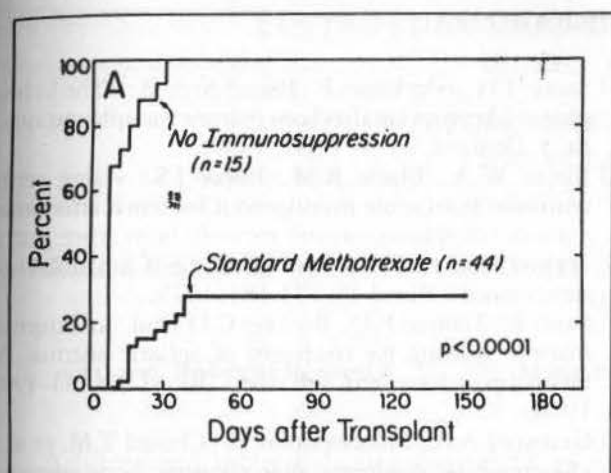


Fig. 6—Kaplan-Meier estimates (generalized Wilcoxon test statistic) of the probability of developing grade II-IV acute graft-versus-host disease (Reference 66. Reprinted with permission).

che il GM-CSF acceleri il recupero dei neutrofili, che a sua volta accelera la riparazione delle ulcere intestinali, diminuendo così il periodo di esposizione delle cellule del donatore agli antigeni batterici. Questo fenomeno sembrerebbe diminuire l'incidenza della GVHD secondo le osservazioni cliniche e sperimentali.

#### *Antagonisti delle citochine*

I recettori solubili per un gran numero di interleuchine e citochine sono sembrati promettenti per alcuni modelli animali di immunità T cellulare e sono esplorati attualmente in modelli animali di GVHD.

#### *Ossipentofillina*

Questo agente riduce la trascrizione dell'RNA messaggero per il Fattore di Necrosi Tumorale (TNF) e sembra ridurre la gravità di un gran numero di complicanze post-trapianto, includendo anche i gradi da II a IV della GVHD acuta.

#### *Fototeresi*

La fototerapia extracorporea con raggi ultravioletti A che usa lo psoralene come agente sensibilizzante

alla luce, è stata usata per trattare forme di GVHD cronica conclamate. È stata anche provata come agente profilattico nei pazienti ad alto rischio di sviluppare una GVHD.

#### *Sopravvivenza*

Durante l'ultimo decennio la prognosi dei pazienti con GVHD cronica è migliorata in maniera cospicua. Circa il 90% dei pazienti ai quali viene somministrata un'adeguata terapia immunosoppressiva diviene sopravvissuto a lungo termine, libero da malattia. Un trattamento inadeguato riduce la percentuale al 35%.

#### *Effetto Graft-Versus-Leukemia*

La GVHD acuta e cronica sono associate nell'uomo ad un rischio diminuito di recidiva di leucemia; infatti la GVHD cronica conferisce un vantaggio di sopravvivenza nei pazienti trapiantati per una neoplasia ematologica. L'esperienza maturata a Seattle ha mostrato che sia la GVHD acuta che cronica erano associate ad un effetto antileucemico duraturo e miglioravano la sopravvivenza nei pazienti trapiantati in stadi avanzati di leucemia acuta linfoblastica (ALL) e leucemia mieloide cronica (CML), ma non si vedeva alcun effetto in quei trapiantati affetti da leucemia acuta non linfoblastica (ANLL) in prima remissione o da CML in fase cronica. Al contrario, uno studio del Registro internazionale del Trapianto di Midollo ha riportato su 1680 pazienti trapiantati precocemente in corso di leucemia, un diminuito rischio di recidiva in quei pazienti affetti da ALL, ANLL, e CML che avevano un quadro di GVHD acuta o cronica. La sopravvivenza, comunque, era migliorata solo in quei pazienti che manifestarono un quadro lieve di GVHD acuta o cronica.

#### *Il futuro*

Nei prossimi vent'anni il trapianto di midollo sarà sempre più usato, diventerà più sicuro il BMT da donatori compatibili non consanguinei e la procedura potrà essere consigliata in maniera sempre più appropriata. La GVHD cronica ora può essere ade-



guatamente controllata almeno in quei pazienti sottoposti a BMT HLA-identico da donatori consanguinei. L'obiettivo per il futuro sarà non solo di controllare adeguatamente la GVHD cronica nei riceventi di midollo compatibile proveniente da donatore non consanguineo, o da consanguinei poco compatibili, ma anche di mantenere un certo livello di GVHD cronica atto a preservare la reazione graft-versus-leukemia. Masaoka e colleghi stanno usando attualmente l'Ubenimex come agente immune in grado di potenziare la GVHD cronica in pazienti giapponesi a basso rischio di svilupparla.

**Riassunto.** — Nel lavoro è presa in esame una delle più frequenti e talora invalidanti complicanze tardive del BMT, mettendone in risalto le peculiarità relativamente ai vari sistemi dell'organismo.

**Résumé.** — Dans cette oeuvre les Auteurs étudient une des plus fréquentes et tardives complications de la transplantation de moelle osseuse, en donnant du relief aux différents systèmes de l'organisme.

**Summary.** The work studies one of the most frequent and sometimes invalidant late complicate post transplantation, focusing peculiarities connected with the different systems of the organism.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Saurat J.H., Gluckman E., Bussel A. et al.: «The lichen planus-like eruption after bone marrow transplantation». *Br. J. Dermatol.* 93: 675-681, 1975;
- 2) Bleyer W.A., Blaese R.M., Bujak J.S.: «Long term remission from acute myelogenous leukemia after bone marrow transplantation and recovery from acute graft-versus-host reaction and prolonged immunoincompetence». *Blood* 45: 171-181, 1975;
- 3) Storb R., Thomas E.D., Buckner C.D. et al.: «Allogenic marrow grafting for treatment of aplastic anemia: A follow-up on long term survivors». *Blood* 48: 485-490, 1976;
- 4) Gratwohl A.A., Moutsopoulos H., Chused T.M. et al.: «Sjogren-type syndrome after allogenic bone marrow transplantation». *Ann. Intern. Med.* 87: 703-706, 1977;
- 5) Van Vloten W.A., Scheffert E., Dooren L.J. et al.: «Localized scleroderma-like lesions after bone marrow transplantation in man». A chronic graft-versus-host reaction». *Br. J. Dermatol.* 4: 337-341, 1977;
- 6) Atkinson K., Horowitz M.M., Gale R.P. et al.: «Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA identical sibling bone marrow transplantation». *Blood* 75: 2459-2464, 1990;
- 7) Shulman H.M., Sullivan K.M., Weiden P.L. et al.: «Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long term clinicopathological study of 20 Seattle patients». *Am. J. Med.* 69: 204-217, 1980;
- 8) Graze P.R., Gale R.P.: «Chronic graft-versus-host disease: A syndrome of disordered immunity». *Am. J. Med.* 66: 611-620, 1979;
- 9) Thierfelder S., Cobbold S., Kummer U. et al.: «Anti-lymphocytic antibodies and marrow transplantation. VII. Two of nine monoclonal anti-Thy-1 antibodies used for pre-treatment of donor marrow suppressed graft-versus-host reactions without added complement». *Exp. Haematol.* 13: 948-955, 1985;
- 10) Hamilton B.L., Parkman H.N.: «Acute and chronic graft-versus-host disease induced by minor histocompatibility antigens in mice». *Transplantation* 36: 150-155, 1983;

## CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE NORMALI E NELLE VARIE PATOLOGIE DI NATURA NEOPLASTICA

Cap.me. Roberto Rossetti\*

Magg.me. Sandro Salciccia\*\*

Col.me. Franco Condò\*\*

A differenza di molte discipline scientifiche, gli studi sulle cellule staminali del sangue sono stati sempre a margine degli studi clinici.

I due maggiori esempi che hanno guidato la ricerca sullo sviluppo biologico del sistema emolinfopoietico sono:

a) la necessità di identificare le cellule responsabili del fallimento del sistema emopoietico nelle persone esposte a dosi letali di radiazioni;

b) la comprensione e la descrizione dettagliata dei tipi cellulari coinvolti nei processi leucemici.

In questo articolo vogliamo descrivere la confluenza di questi due problemi clinici e mettere a fuoco ciò che si conosce intorno al fenotipo delle cellule staminali emopoietiche umane delle leucemie e dei linfomi, specialmente per ciò che riguarda il loro carattere di multilinearità.

### CARATTERIZZAZIONE PRECOCE DELLE CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

L'evoluzione della definizione di cellula staminale emopoietica (HSC) ha inizio con la dimostrazione che le cellule del midollo osseo (m.o.) di un donatore geneticamente distinto erano in grado di ripopolare gli organi emopoietici e linfoidi di un ricevente irradiato in maniera letale (Fig. 1).

La definizione venne estesa ai precursori delle cellule mieloidi ed eritroidi attraverso lo sviluppo dell'esperimento, ormai famoso, su cloni di milza.

Dunque, cellula staminale emopoietica è quella cellula capace di:

- 1) radioprotezione;
  - 2) differenziazione multilineare;
  - 3) autorinnovamento (Fig. 2),
- sebbene non fosse ancora chiaro come tutte queste proprietà potessero appartenere ad una singola cellula.

Per dimostrare il ripopolamento sono stati utilizzati numerosi markers, inclusi isoenzimi, cromosomi e determinanti allelici espressi su molecole del siste-

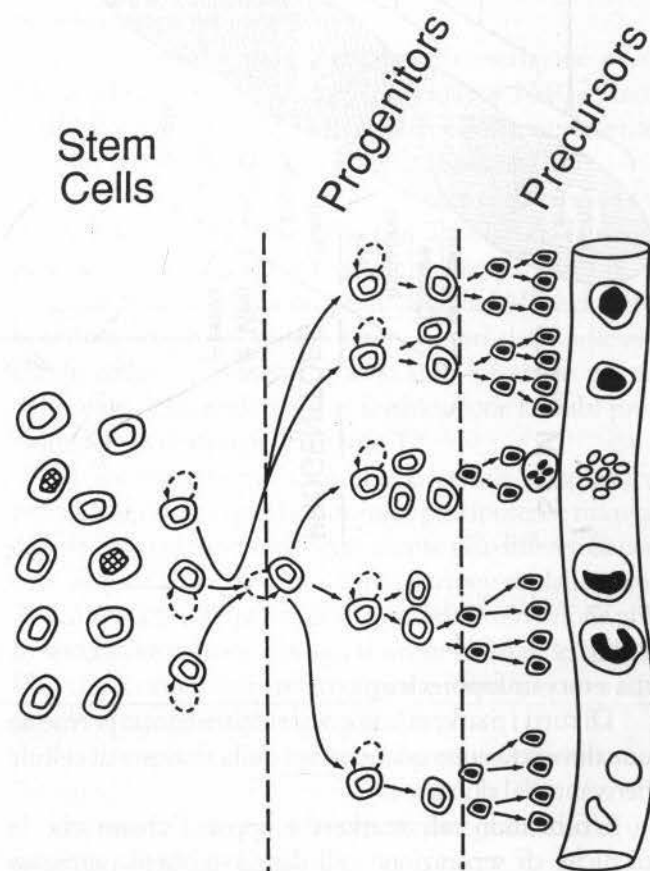


Fig. 1

(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.



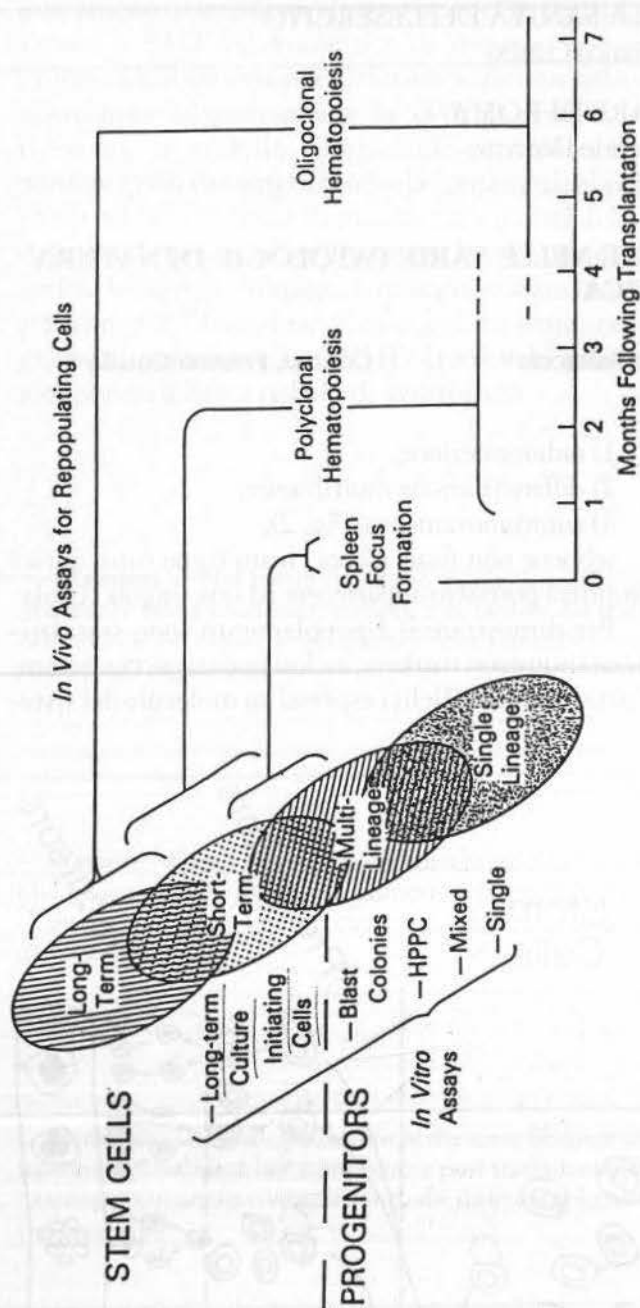


Fig. 2

ma emo-linfopoietico.

Di tutti i markers solo questi ultimi hanno permesso una dimostrazione quantitativa della frazione di cellule derivanti dal donatore.

Utilizzando tali markers è apparso chiaro che le tecniche di separazione cellulare avrebbero permesso l'arricchimento di cellule capaci ognuna delle potenzialità sopra descritte, e di risolvere il quesito se poteva esistere

una singola popolazione di cellule staminali, o popolazioni complementari di cellule progenitrici.

Sono state utilizzate numerose metodiche di arricchimento, incluse le tecniche di centrifugazione che dividono le cellule in base alla grandezza, alla densità, agli anticorpi o ai markers di superficie.

Uno studio importante è stato quello che ha permesso di clonare in vitro cellule progenitrici capaci di iniziare colture di m.o. a lungo termine (Whitlock-Witte).

In tal modo si è determinato che cellule capaci di iniziare delle colture di Whitlock-Witte sono completamente prive, sulla superficie stromale, di ognuno dei markers conosciuti, presenti sulle cellule mature "committed" (Lin-), e che nel topo presentano bassi ma significativi livelli di Thy-1.1.

Un secondo marker positivo espresso sulle cellule staminali emopoietiche del topo, Sca-1 (Ly6A), ha permesso di isolare cellule che davano origine a popolazioni cellulari diverse. In aggiunta è stato visto che la quantità minima di cellule midollari non specifiche in grado di salvare il 95% degli animali irradiati era di 200.000 cellule; mentre il numero minimo di cellule Thy-1.1+/lin-/Sca-1+ che permetteva di salvare il 95% degli animali irradiati era di appena 100 cellule.

Possiamo, quindi, affermare che la radioprotezione e la ricostituzione multilineare a lungo termine risiede nelle cellule Thy-1.1+ e non in quelle Thy-1.1-, e così via in quelle lin- e non lin+, in quelle Sca-1+ e non Sca-1-.

Gli studi di ripopolazione mostrarono che solo 1/4 delle cellule multilineari derivanti da cellule Thy 1.1+/lin-/Sca-1+ erano in grado, una volta iniettate in ospiti irradiati, di effettuare una ripopolazione a lungo termine o di autorinnovarsi.

Spangrude e Johnson hanno dimostrato che un subset di cellule Thy 1.1+/lin-/Sca-1+, l'Rh-123hi, era capace di ricostituzione multilineare, ma non di autorinnovamento o di ricostituzione a lungo termine, mentre un altro subset, l'Rh-123lo, presentava queste ultime due qualità ma non la prima. Di recente si è stabilito che le cellule Rh-123lo sono cellule staminali in Go, più piccole, mentre le cellule Rh-123hi rappresentano tutte le cellule in divisione, comprese le cellule Thy-1.1+/lin-/Sca-1+ (1).

## EMPOIESI E CELLULE STAMINALI UMANE

Nel 1970 la certezza dell'esistenza dei progenitori multipotenti emopoietici derivava essenzialmente dagli

studi sulla Leucemia Mieloide Cronica (LMC), nella quale cloni di cellule leucemiche includevano cellule mieloidi, eritroidi e B-linfocitarie (2).

L'assenza dei markers delle cellule T-linfocitarie potrebbe essere attribuita alla longevità dei linfociti T, od alla rapida capacità di autorinnovamento dai progenitori timici.

Tuttavia queste prove indirette non erano definitive per identificare una popolazione di cellule staminali emopoietiche umane.

Gli studi sperimentali hanno incontrato notevoli difficoltà per l'assenza, ad esempio, di colture di stromi di cellule umane del tipo Whitlock-Witte, o di precursori clonogenici di timo o milza umana, e per l'assenza di prove dirette (eticamente accettabili) di ricostituzione midollare dopo irradiazione letale.

Ciascuno di questi problemi poteva essere superato solo utilizzando nuovi modelli sperimentali.

Finalmente Baum ha provato che il m.o. fetale umano conteneva una rara (0,05%) popolazione di cellule Thy-1.1+/lin-/CD34+ che poteva dare origine a colture a lungo termine con sviluppo di cellule mieloidi e B-linfoidi.

Ugualmente, Pealt giunse alla conclusione che cellule CD34+ erano in grado di iniziare una linfopoiesi in timo fetale umano allogenico impiantato sotto la capsula renale di topo SCID-hu, e che il subset Thy-1.1+/CD34+, e non Thy-1.1-/CD34+, conteneva tale proprietà.

La popolazione cellulare Thy-1.1+/lin-/CD34+ può, infine, essere considerata una popolazione di cellule staminali emopoietiche umane.

## COINVOLGIMENTO DI CELLULE STAMINALI NELLE MALATTIE NEOPLASTICHE

Lo studio dell'emopoiesi ha compiuto enormi progressi con l'analisi delle leucemie e dei linfomi.

Avendo la possibilità di isolare cellule staminali, la questione del loro coinvolgimento nelle varie patologie può essere risolta direttamente. Ciò potrebbe avere delle favorevoli ripercussioni nel campo della terapia delle leucemie e dei linfomi.

## LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC)

La LMC è stata una delle leucemie più ampiamente studiate. La presenza del cromosoma Filadelfia (Ph) in più dell'85% dei pazienti ha impresso un marker incon-

futabile alle cellule maligne. L'analisi molecolare di questa traslocazione cromosomiale è servita come paradigma per le emopatie in generale.

Recenti studi hanno dimostrato, in modelli animali, che il trasferimento della sequenza della chimera bcr/abl in tessuti di topo sviluppa una malattia molto simile alla LMC umana.

Questo particolare sottolinea il ruolo centrale che la traslocazione gioca nella patogenesi della LMC.

Tipicamente dopo una fase cronica di 2-4 anni la malattia si conclude con una fase blastica resistente al trattamento.

L'osservazione che le cellule blastiche al momento della trasformazione possono essere sia di fenotipo mieloide che linfoide ha suggerito che la cellula originante la LMC sia una vera e propria cellula staminale emopoietica capace di una differenziazione multilineare.

Queste osservazioni avevano aumentato la possibilità che nella LMC la cellula di origine fosse la cellula staminale emopoietica pluripotente.

Numerosi studi, però, dimostravano che non tutte le cellule emopoietiche derivavano dal clone anormale nei pazienti affetti da LMC.

Innanzitutto, usando frammenti di restrizione e G6 PD di cellule linfoidi isolate da pazienti con LMC è stato verificato che i linfociti B, ma non T, sono clonalmente derivati dalla cellula che origina la malattia (3).

In secondo luogo, il gene bcr riarrangiato si trova normalmente nei linfociti B e non T isolati dalla maggior parte dei pazienti con questa malattia.

Quindi, se la cellula neoplastica nella LMC è di fatto la cellula staminale pluripotente, questi dati indicano che le cellule T presenti o sono state prodotte prima dell'inizio della malattia o la traslocazione bcr/abl preclude allo sviluppo delle cellule T.

Un'ipotesi alternativa è che la cellula neoplastica nella LMC non sia quella staminale pluripotente ma una cellula progenitrice solo leggermente più differenziata e comunque capace di una differenziazione multilineare.

L'ipotesi suddetta è supportata dall'osservazione che in successive colture a lungo termine di m.o. le cellule Ph+ tendono a morire relativamente prima rispetto alle cellule citogeneticamente normali.

Questo approccio viene ora utilizzato per effettuare il "purging" del m.o. nel trapianto autologo (4).

Possono cellule normali essere isolate da un m.o. di un paziente affetto da LMC?

È chiaro che cellule B e mielo-eritroidi possono essere derivate da cellule Thy-1.1+/lin-/CD34+ così come



cellule T da un coinvolgimento del timo.

In alcuni studi il m.o. di questi pazienti fu frazionato in differenti subset.

Manipolando cellule Thy-1.1-/lin-/CD34+ non era possibile determinare l'RNA trascritto dal bcr/abl attraverso la PCR. All'opposto utilizzando cellule lin- o CD34+/Thy-1.1+/lin- si può determinare il prodotto di trascrizione del bcr/abl.

Essendo possibile che la suddetta trascrizione sia silente, la tecnica dell'ibridizzazione in situ con bcr ed abl probes è in grado di identificare la traslocazione cromosomica 9; 22 e di determinare se e quali frazioni appartengono al subset midollare Thy-1.1+/lin-/CD34+ (Fig. 3) (Fig. 4).

Un modello simile è stato utilizzato da Verfaillie, frazionando le cellule CD34+ in DR- e DR+.

Le cellule CD34+DR+ e CD34+DR- vennero poste in coltura e le colonie analizzate per la presenza di cromosoma Ph e per l'espressione del bcr/abl.

In tale studio gli Autori riuscirono ad isolare le cellule normali rispetto al subset cellulare CD34+DR-.

Sulla base di queste osservazioni si può auspicare di ottenere la selezione di cellule staminali normali in

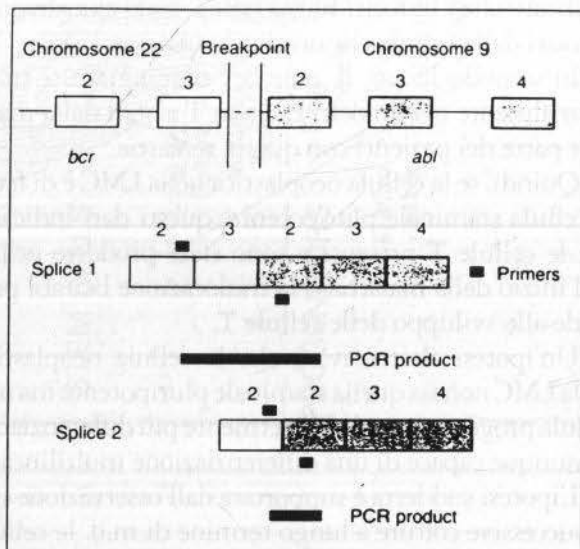


Fig. 3 – The breakpoint at the bcr-abl chimeric gene occurs upstream in the intron between the first and second exons of the abl protooncogene. Two splice products are produced as shown. A few patients have both splice forms and patients can change from one splice form to another after transplantation. PCR amplification is performed by first reverse transcribing the mRNA to cDNA.

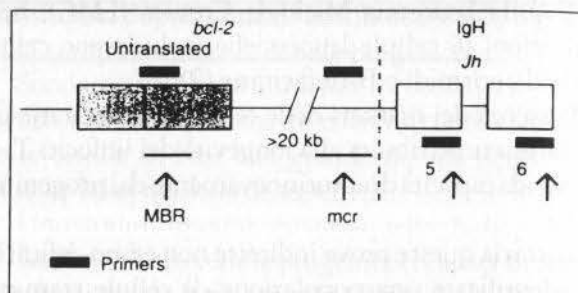


Fig. 4 – The breakpoints involved at the bcl-2 gene cluster at two main regions, the major breakpoint region (MBR) within the 5' untranslated region and the minor cluster region (mcr) some 20 kb downstream. Translocation into the immunoglobulin heavy-chain region is detected using primers to the consensus region of the Jh genes.

pazienti affetti da LMC. Ciò potrebbe rappresentare una strategia alternativa nel trattamento di questa leucemia.

Oltre alle considerazioni appena fatte, si può aggiungere che le cellule T derivano da un progenitore più immaturo rispetto alle cellule eritroidi, mieloidi o B-linfoidi.

## LEUCEMIA ACUTA

Un metodo analogo a quello precedentemente descritto è stato utilizzato per lo studio della leucemia acuta e della sua cellula di origine.

Sfortunatamente in tale malattia non sono disponibili inconfutabili markers che permettono di definire il clone maligno.

L'approccio più intelligente è stato quello di studiare quei pazienti che presentavano anomalie citogenetiche.

Con tale procedura in 7 di 9 pazienti con LMA furono identificate anomalie citogenetiche nelle linee eritroidi e megacariocitarie, suggerendo che la cellula neoplastica di origine fosse un precursore multilineare.

Mieloblasti isolati in questi pazienti mostravano il CD34 e nella maggior parte dei casi non esprimevano il Thy-1.1.

Possiamo, dunque, affermare che cellule staminali emopoietiche normali possono essere presenti anche in pazienti con LMA.

## NEUROBLASTOMA

L'ABMT è stato largamente utilizzato in questa patologia.

Normalmente i pazienti affetti da neuroblastoma presentano un coinvolgimento del m.o. tanto che viene sempre effettuato il "purging" prima della reinfusione.

È interessante notare che le cellule maligne del neuroblastoma esprimono il Thy-1.1.

Infatti l'anticorpo monoclonale (AbMo) anti-Thy-1.1 è stato usato nel "purging" del m.o.

Tali cellule, però, non esprimono il CD34 ed il livello di espressione del Thy-1.1 può essere molto più alto di quello usualmente riscontrato sulle cellule staminali.

## CARCINOMA DELLA MAMMELLA

L'ABMT viene utilizzato anche in questa neoplasia, soprattutto nei pazienti che presentano metastasi.

Il coinvolgimento del m.o. è frequente. Le cellule neoplastiche non esprimono il CD34.

## APPLICAZIONE DI CELLULE STAMINALI PURIFICATE NEL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO (BMT)

L'uso di cellule emopoietiche staminali purificate nel BMT è una ipotesi attraente.

Esistono almeno tre potenziali situazioni in cui possono essere utilizzate:

- 1) nel tentativo di rimuovere le cellule maligne dal m.o. in corso di ABMT;
- 2) nell'allottrapianto per ridurre la GVHD;
- 3) nell'intenzione di giungere ad una terapia di tipo genetico.

Le ultime due situazioni proposte sono di carattere altamente speculativo.

Il tentativo, invece, di selezionare le cellule staminali normali piuttosto che distruggere le cellule maligne potrebbe divenire la carta vincente nel "purging" del m.o. nell'ABMT. Si giungerebbe così ad un'unica metodica di "purging" e non più a differenti tecniche a seconda della malattia da trattare.

Tutto ciò dipenderà dalla dimostrazione che le cellule neoplastiche non esprimono gli stessi markers delle cellule staminali normali così da consentire una purezza nella selezione di tali cellule sufficientemente alta da evitare la contaminazione da parte di quelle neoplastiche.

Un primo tentativo è stato fatto per selezionare cellule CD34 in corso di ABMT sia in babuini che in uomini.

Tuttavia la purezza ottenuta fu solo del 64% poiché il CD34 è espresso anche da alcune cellule leucemiche.

Sarebbe, in linea teorica, più utile purificare cellule Thy-1.1/lin-/CD34+ poiché probabilmente le cellule leucemiche non esprimono il Thy-1.1 (5).

In definitiva, l'isolamento e la caratterizzazione di una popolazione di cellule staminali emopoietiche ci condurrà al cuore del meccanismo dell'emopoiesi e nel contempo porterà nuovi sviluppi nelle strategie dei trapianti del m.o.

**Riassunto.** – Gli Autori con il presente lavoro descrivono la confluenza dei problemi sperimentali con quelli clinici, esaminando ciò che si conosce riguardo al fenotipo delle cellule staminali emopoietiche normali e neoplastiche.

**Résumé.** – Les Auteurs, avec le présent travail, décrivent la confluence des problèmes expérimentaux avec ceux-là cliniques, en examinant ce qu'on connaît quant au phénotype des précurseurs médullaires des cellules normales et tumorales.

**Summary.** – Unlike many disciplines in the life sciences, the study of blood-forming cells has always been dependent upon and enriched by studies of clinical problems.

The two major clinical examples that have led to an examination of the developmental biology of the hemolymphoid system are:

- a) the need to identify cells responsible for failure of the hemolymphoid system in people exposed to just lethal doses of whole body irradiation;
- b) the increasingly detailed description of the cell types involved in the leukemic process.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Spangrude et al.: «Purification and characterization of mouse hemopoietic stem cells». *Science* 241, 58-62, 1988;
- 2) Fialkow et al.: «Primordial cell pool size and lineage relationships of five human cell types». *Ann. Hum. Genet.* 37, 39-48, 1973;
- 3) Nitta M. et al.: «Incidence of involvement of T and B lymphocyte lineages in CML». *Blood* 66, 1053-1061, 1985;
- 4) Barnett M.S. et al.: «Successful autografting in CML after maintenance of marrow culture». *BMT* 4, 345-51, 1989;
- 5) Uchida N.: «Characterization of mouse hemopoietic stem cells». Ph. D. Thesis, Stanford University, 1992.



## UTILIZZAZIONE DEI FATTORI DI CRESCITA NEI TRAPIANTI DI MIDOLLO OSSEO

Cap.me. Roberto Rossetti\*

S.Ten.me. Mauro Mezzabotta\*

Col.me. Franco Condò\*\*

### PREMESSE

La tossicità dose-limitante per numerosi farmaci è rappresentata dalla severa mielosoppressione.

Il trapianto autologo di midollo osseo (ABMT) permette di utilizzare la chemioterapia ad alti dosaggi attraverso la reinfusione di cellule staminali precedentemente raccolte.

Nonostante ciò, in molti pazienti, la principale causa di mortalità e di morbidità, dopo ABMT, resta l'aplasia midollare.

Di recente, sono state messe a punto due tecniche per accelerare la ripresa dell'emopoiesi nei pazienti sottoposti ad ABMT.

1) La prima utilizza chemioterapia ad alte dosi o fattori di crescita ematopoietici, singolarmente od in associazione, per incrementare le cellule progenitrici circolanti da prelevare e criopreservare; l'infusione di tali cellule staminali riduce il periodo della neutropenia e della trombocitopenia;

2) la seconda tecnica si avvale della somministrazione di fattori di crescita ematopoietici dopo l'esecuzione dell'ABMT.

I fattori di crescita ematopoietici sono delle glicoproteine che giocano un ruolo fondamentale nella regolazione dell'emopoiesi (Fig. 1).

Infatti, nel midollo osseo vivono cellule altamente immature, definite staminali totipotenti perché capaci di generare la globalità delle cellule ematopoietiche. Dotate di un'elevata capacità di replicazione, mantengono costante il loro pool per tutta la vita dell'individuo, e alimentano, differenziandosi, i compartimenti cellulari a valle.

Le prime cellule figlie delle staminali totipotenti, le staminali multipotenti, conservano la capacità di autorinnovarsi e possiedono una potenzialità di differenziazione un po' più ristretta. Si distinguono così elementi cellulari capaci di dare origine alle cellule linfoidi ed altri a quelle mieloidi. Da questi ultimi derivano i progenitori degli eritrociti, dei neutrofili-monociti, degli eosinofili, dei basofili e dei megacariociti; dalle staminali multipotenti per la linea lin-foide derivano, invece, i progenitori dei linfociti B e T.

Le cellule progenitrici sono dotate di una diminuita capacità di autorinnovamento e si differenziano nei precursori delle varie linee, non più dotati di capacità replicativa, ma solo maturativa.

Tutti i passaggi dalle cellule staminali totipotenti alle cellule mature sono positivamente stimolati da specifici fattori di crescita, i CSF (Fattori Stimolanti le Colonie).

La membrana citoplasmatica di ogni cellula bersaglio esprime recettori specifici per il proprio CSF, ma nella maggior parte dei casi presenta contemporaneamente anche recettori per più CSF, il che significa che sulla stessa cellula possono agire due o più fattori di crescita.

L'attività biologica dei CSF è molto elevata e la loro azione si manifesta sull'intero ciclo cellulare.

Anche le cellule ematiche mature presentano recettori per i fattori di crescita e rispondono allo stimolo attivando la loro funzione, mentre la risposta delle cellule staminali si realizza essenzialmente attraverso il loro differenziamento e proliferazione.

Oltre ai fattori di crescita interferiscono sullo sviluppo della cascata ematopoietica altre citochine che posseggono però un'attività di regolazione in senso modulatore, in quanto possono anche esercitare una inibizione sulla differenziazione e proliferazione cellulare o sull'attivazione delle loro funzioni.

(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.

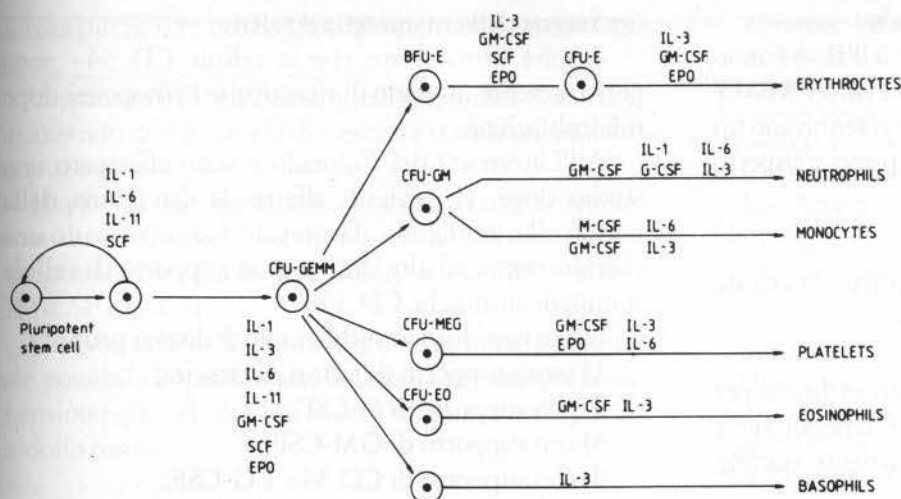


Fig. 1—Effects of the rh hematopoietic growth factors discussed in this paper on the hematopoiesis, CFU-GEMM = colony-forming unit granulocyte-erythrocyte-megakaryocyte; BFU-E = burst-forming unit erythroid; CFU-E = colony-forming unit erythroid; CFU-GM = colony-forming unit granulocyte-monocyte; CFU-MEG = colony-forming unit megakaryocyte; CFU-EO = colony-forming unit eosinophil.

Sulle cellule staminali, sui progenitori e sui precursori agisce, dunque, una complessa rete intercorrelata di diverse citochine, cioè fattori di crescita e attività delle cellule emopoietiche stesse.

## I° - FATTORI DI CRESCITA NEL TRAPIANTO AUTOLOGO DI MIDOLLO OSSEO

Il Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) è un fattore di crescita che stimola preferenzialmente la produzione e l'attività funzionale dei neutrofili.

Diversi studi ad un singolo braccio hanno dimostrato che l'uso del G-CSF come terapia di supporto nell'ABMT permette un guadagno di 6-9 giorni nella ricostituzione dei neutrofili, rispetto agli studi dove il G-CSF non era stato utilizzato (Fig. 2).

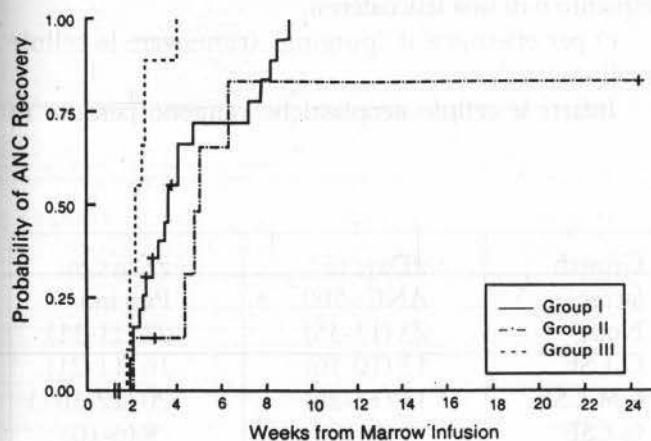


Fig. 2 - Time to neutrophil recovery.

I globuli rossi e le piastrine non sono influenzati dal G-CSF.

Il Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) è un fattore di crescita che induce la differenziazione dei precursori emopoietici dei neutrofili e dei monociti.

L'utilizzazione del GM-CSF dopo l'ABMT, se comparato al placebo, accelera il recupero dei neutrofili di circa 7 giorni (Fig. 3).

L'effetto sulle piastrine risulta invece variabile.

L'Interleuchina-3 (IL-3) è un fattore di crescita che sembra possedere una attività in stadi più precoci di maturazione cellulare rispetto al GM-CSF.

L'IL-3 stimola la proliferazione e la differenziazione dei progenitori multipotenti (CFU-GEMM), così come le cellule già "committed" della linea granulocitaria,

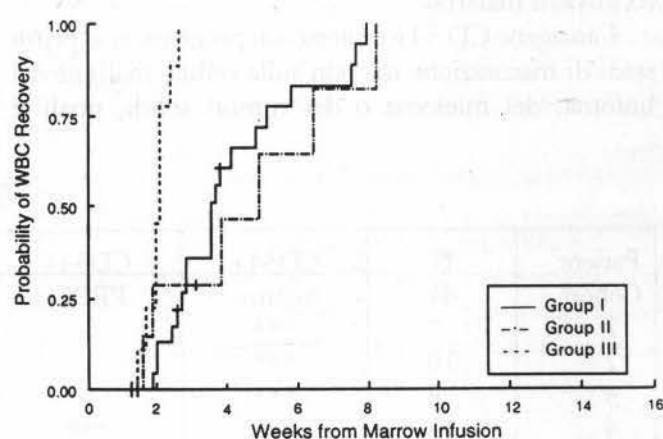


Fig. 3 - Time to white blood cell recovery.



eosinofila, macrofagica e megacariocitaria.

Gli studi eseguiti sulla valutazione dell'IL-3 hanno dimostrato che i pazienti che hanno ricevuto l'ABMT con "purging" immunofarmacologico presentavano un recupero dei neutrofili di 10 giorni più precoce rispetto ai controlli.

## II° – FATTORI DI CRESCITA E TRAPIANTO CON CELLULE STAMINALI PERIFERICHE

Sia il G-CSF che il GM-CSF sono stati utilizzati per mobilitare i progenitori delle cellule emopoietiche periferiche (PBPCs), raccolti successivamente tramite leucoferesi ed impiegati nell'ABMT.

Essi possono essere utilizzati sia da soli che in associazione con il midollo autologo.

Negli studi con fattori di crescita utilizzati per la mobilitazione di PBPCs, i tempi di recupero sia dei neutrofili che delle piastrine sono risultati più brevi rispetto ai controlli.

La mobilitazione dei progenitori emopoietici può essere potenziata con la combinazione di chemioterapia (più comunemente ciclofosfamide) e G-CSF o GM-CSF.

## III° – FATTORI DI CRESCITA E TRAPIANTO CON CELLULE PROGENITRICI CD 34+

Le ricerche più recenti hanno, ormai largamente, dimostrato l'importanza di isolare le cellule progenitrici emopoietiche al fine di utilizzarle nell'ABMT per ridurre al massimo la contaminazione di eventuali cellule neoplastiche residue nel midollo o nel sangue periferico, che potrebbero essere, in un secondo momento, causa di recidiva di malattia.

L'antigene CD 34 è espresso sui progenitori ai primi stadi di maturazione ma non sulle cellule maligne del linfoma, del mieloma o dei tumori solidi, quali il

carcinoma della mammella ed altri.

Risulta ormai certo che le cellule CD 34+ sono perfettamente in grado di ricostituire l'emopoiesi dopo mieloablazione.

All'Università del Colorado è stato effettuato uno studio dove 41 pazienti affette da carcinoma della mammella, a prognosi sfavorevole, hanno ricevuto una chemioterapia ad alte dosi con un supporto di cellule staminali autologhe CD 34+.

Le pazienti furono suddivise in 5 diversi gruppi:

- 1) senza supporto di fattori di crescita;
- 2) con supporto di G-CSF;
- 3) con supporto di GM-CSF;
- 4) con supporto di CD 34+ e G-CSF;
- 5) con supporto di CD 34+, G-CSF e PBPCs.

Il numero dei giorni necessari per raggiungere uno sviluppo dei granulociti (> 500) e delle piastrine adeguato per parlare di attecchimento viene riportato nella Tab. 1.

Una valutazione immunoistochimica ha rivelato una sostanziale assenza delle cellule neoplastiche nella frazione del midollo con cellule CD 34+.

## IV° – FATTORI DI CRESCITA PER AUMENTARE IN VIVO LE CELLULE STAMINALI CD 34+

Tale procedura trova numerose applicazioni:

a) per provocare un aumento dei progenitori mieloidi più maturi che potrebbero essere infusi dopo chemioterapia ad alte dosi, per ridurre il nadir della neutropenia;

b) per aumentare le cellule staminali prima di un espianto o di una leucoferesi;

c) per effettuare il "purging" (rimuovere le cellule maligne).

Infatti le cellule neoplastiche vengono perse in

Table 1

Patient Cohort	N	CD34+ marrow	CD34+ PBPCs	Growth factor	≠Days to ANC>500	≠Days to Plat ind
1	7	***		None	23 (13-35)	23 (11-31)
2	10	***		G-CSF	13 (10-16)	16 (11-21)
3	8	***		GM-CSF	18 (13-28)	20 (12-30+)
4	12	***	***	G-CSF	9 (8-10)	8 (6-10)
5	4		***	G-CSF	9 (8-11)	8 (8-10)

coltura più facilmente rispetto alle cellule staminali CD 34+.

L'espansione di cellule staminali nei liquidi di coltura utilizzando diversi fattori di crescita è stata studiata solo recentemente.

Haylock e Juttner hanno dimostrato una notevole espansione di cellule staminali in sistemi di coltura comprendenti cellule staminali, IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF e G-CSF.

Una volta che sarà ottimizzata e clinicamente testata, tale possibilità aprirà nuovi orizzonti nel campo della chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo di midollo osseo.

**Riassunto.** — Di recente tra le terapie di supporto al BMT è stato introdotto l'uso dei fattori di crescita ematopoietici.

Si tratta di glicoproteine capaci di stimolare positivamente tutti i passaggi dalle cellule staminali totipotenti alle cellule mature, grazie alla presenza sulla superficie di tutte queste cellule di recettori specifici.

Gli AA. passano in rassegna le varie metodiche d'impiego di tali sostanze nei trapianti di midollo osseo.

**Résumé.** — Récemment entre les thérapies d'aide de la transplantation de moelle osseuse on a introduit l'usage des facteurs de croissance hématopoïétiques. Il s'agit de glycoprotéines capables d'activer positivement tous les passages des cellules ancêtres aux cellules mûres à cause de la présence sur la surface de toutes ces cellules de récepteurs spécifiques.

Les Auteurs examinent les différentes méthodiques d'emploi de telles substances dans les transplantation de moelle osseuse.

**Summary.** — Recently among the supporter therapies for BMT have been introduced the haematopoietic grown factors. They are glycoproteins capable to stimulate positively all the stages from stem to mature bone marrow cells, because of the presence of specific receptors on the surface of all these cells.

The Authors examine various methods to employ such substances in BMT.

**N.B.** — Nel presente lavoro non vengono riportate voci bibliografiche essendo stato scritto sulla base dell'esperienza fatta da uno degli autori presso il "Centro trapianti di midollo osseo" dello Stanford University di Palo Alto, USA.



## **DETERMINAZIONE DI MALATTIA MINIMA RESIDUA DOPO TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO**

**Cap.me. Roberto Rossetti\***

**S.Ten.me. Mauro Mezzabotta\*  
Col.me. Vito Contreas\***

**Col.me. Franco Condò\*\***

### **INTRODUZIONE**

Si è a lungo sospettato che numerosi pazienti che avevano raggiunto una remissione completa, dopo trattamento antitumorale, continuavano a presentare un esiguo numero di cellule neoplastiche non rilevabile con le comuni tecniche diagnostiche utilizzabili.

Tale sospetto si è poi confermato realtà, a tal punto da condurre la ricerca ad utilizzare non solo nuovi e più aggressivi protocolli di trattamento ma anche più sofisticate procedure per quella che, ormai, va sotto il nome di malattia minima residua (MMR).

Poiché MMR significa maggiori probabilità di recidiva di malattia, la determinazione di tale stato fornisce utili informazioni riguardo alla prognosi ed al ruolo del sistema immunitario nell'eradicare completamente la malattia e permette di valutare anche l'efficacia di terapie sperimentali, come ad esempio l'uso di farmaci che modificano la risposta biologica in vivo ed il "purging" del midollo (m.o.) negli autotraspianti (ABMT).

Sono stati messi a punto numerosi sistemi per la determinazione della MMR (Tab. 1).

### **COLTURE CLONOGENICHE**

Tale sistema permette di determinare non solo se una cellula maligna sia presente ma anche se essa abbia la capacità di indurre una recidiva nel paziente.

Diversi studi hanno dimostrato che cloni di cellule maligne possono crescere da colture di m.o. normale.

Linee di cellule linfomatose vennero estratte dal m.o.

morfologicamente normale del 17% di pazienti con linfoma indifferenziato (1).

Utilizzando una tecnica con liquido di coltura più sensibile, è stato possibile svelare nel 50% dei pazienti affetti da linfoma di Burkitt, con m.o. morfologicamente normale, la presenza di cellule maligne (2) (3).

Nello stesso modo è stato possibile estrarre cellule leucemiche dal m.o. di bambini affetti da leucemia linfatica acuta (LLA) ma in remissione completa (4).

Recentemente, è stato dimostrato che un terzo, circa, dei pazienti con linfoma non-Hodgkin a medio ed alto grado di malignità presentano, in fase di remissione, cellule maligne nel m.o. morfologicamente normale (5).

Questo spiega perché tali pazienti, sottoposti ad ABMT possono sviluppare una recidiva di malattia.

Le tecniche colturali, quindi, sono in grado di svelare una cellula maligna a partire da 1.000.000 di cellule in poi.

### **TECNICHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE**

La principale utilizzazione di tali metodiche avviene in quelle malattie dove è presente una traslocazione cromosomica od un riarrangiamento genico, come le malattie linfoproliferative (6) (7) (8).

Durante i primi stadi dello sviluppo ontogenetico (Fig. 1) (Fig. 2) (Fig. 3) (Fig. 4) dei linfociti, la famiglia dei geni che codificano i recettori cellulari antigenici, come il recettore per le cellule T, va incontro ad un fenomeno di riarrangiamento.

Nelle cellule B, riarrangiano i geni delle catene pesanti delle immunoglobuline (Ig) (6) (7) (8).

Questo è seguito da un riarrangiamento dei geni delle catene leggere K e successivamente delle catene leggere lambda (9).

(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.

Table 1 – Comparison of Techniques Detecting Residual Disease

Assay	Sensitivity	Advantages	Disadvantages
Clonogenic	1 in $10^5$	Sensitive Detects cells capable of growing in the patient	Low plating efficiency
Clonal excess	1 in 100	Easy to do	Low sensitivity Lymphoid malignancies
DNA fragment analysis	1 in 100	Specific	Time consuming Low sensitivity
PCR	1 in $10^6$	Very sensitive	False positive Requires sequence of marker gene Difficult to quantitate
t(9;22)		Specific for leukemic clone	Requires reverse transcription May detect long – lived lymphocytes
t(14;18)		Uses genomic DNA Unique sequence for each patient	May not be tumor specific
Antigen receptor rearrangements		Wider applicability	High level of expertise, expensive, time consuming

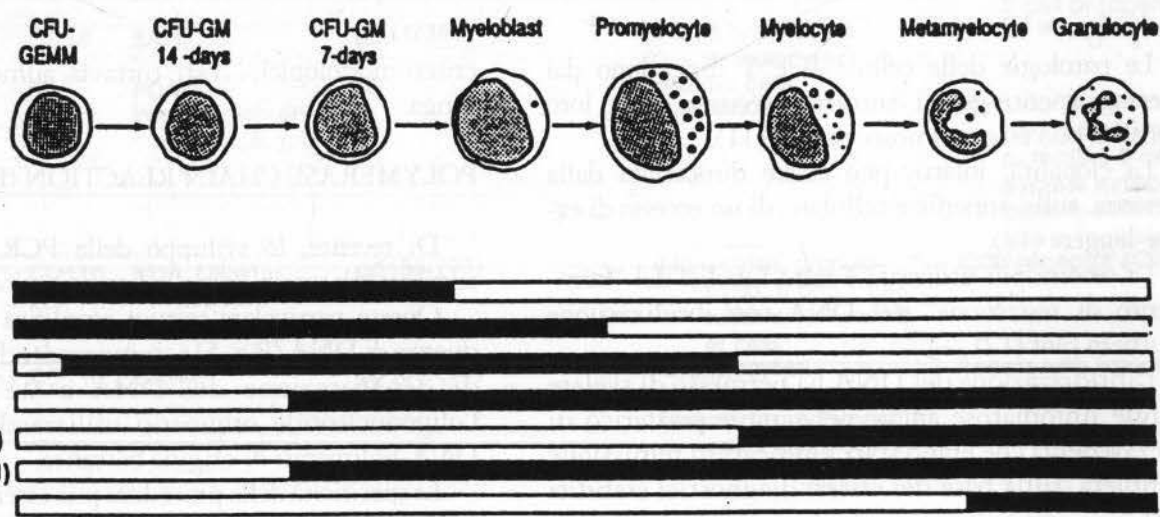


Fig. 1



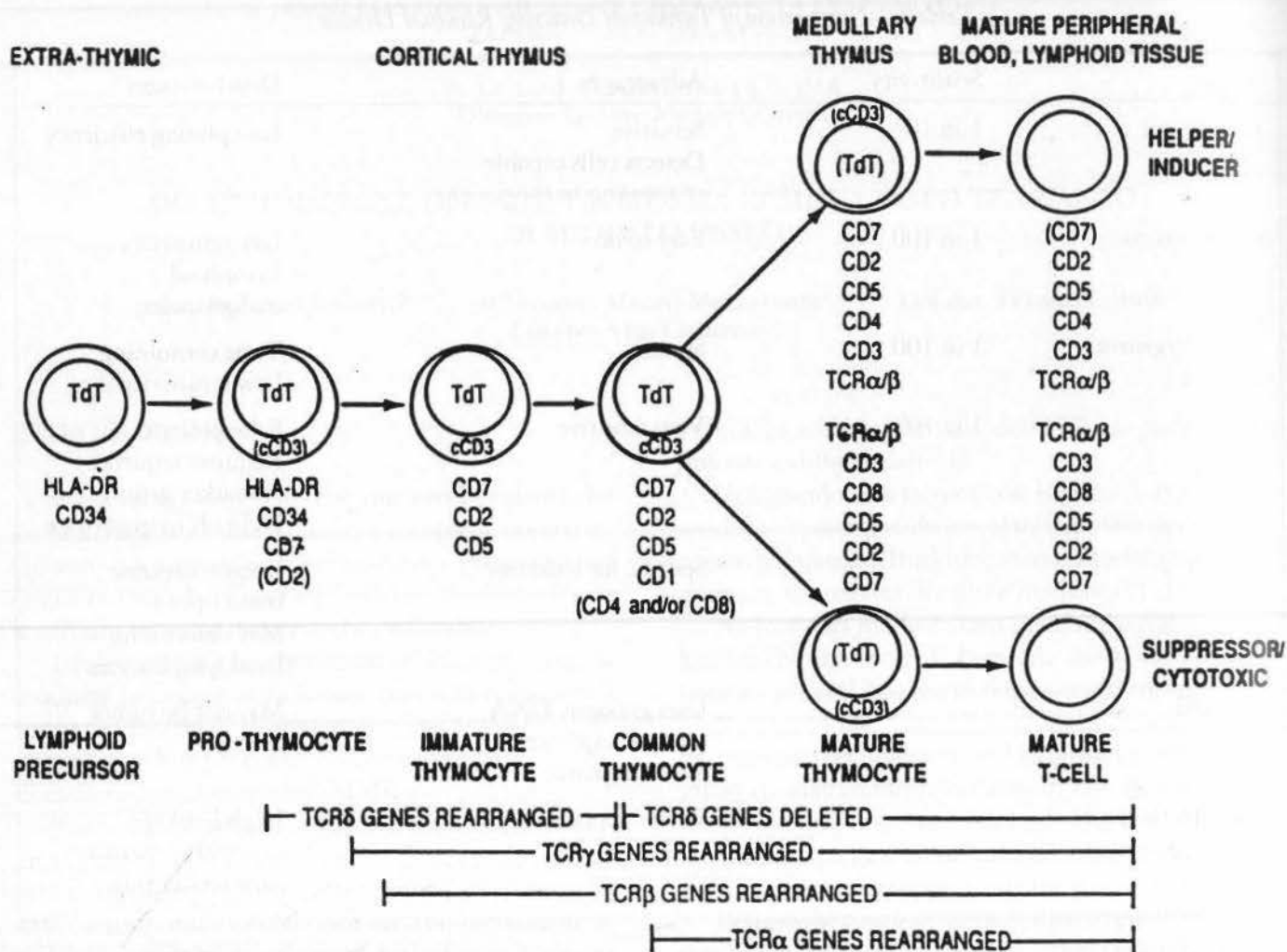


Fig. 2

Le patologie delle cellule B e T dipendono dai riarrangiamenti genici antigene-recettore, e la loro clonalità può essere dimostrata (10) (11).

La clonalità, infatti, può essere dimostrata dalla presenza, sulla superficie cellulare, di un eccesso di catene leggere (12).

La tecnica più utilizzata è stata l'analisi del "frammento di restrizione" del DNA con ibridizzazione Southern blot (12).

L'ibridizzazione del DNA ha permesso di svelare cellule linfomatose anche nel sangue periferico di quei pazienti che erano stati giudicati in remissione completa, sulla base dei criteri diagnostici stabiliti (13).

Sebbene queste tecniche rappresentino un certo vantaggio nella determinazione della MMR rispetto ai

criteri morfologici, i costi, tuttavia, aumentano di gran lunga.

#### POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR)

Di recente, lo sviluppo della PCR ha di molto aumentato la sensibilità della determinazione della MMR.

Questa particolare tecnica amplifica specifiche sequenze di DNA (Fig. 5) e, comprendendo cicli ripetuti di denaturazione del DNA a 94° C, ricopia l'oligonucleotide originario utilizzando un enzima DNA-polimerasi di origine batterica.

La specificità della procedura può essere incrementata dalla riamplicazione di un'aliquota del prodotto amplificato con un promotore oligonucleotidico interno.

**Principal Monoclonal Antibodies Employed in Immunophenotypic Analysis by Flow Cytometry and Immunohistochemical Staining of Frozen Tissue Sections**

General Category	CD No.	Principal Antibodies	Membrane Component Recognized (kD)	Principal Pattern of Reactivity	Comments
Hematopoietic	CD45	PD7/26, 2B11, T29/33	gp180-200	Panhematopoietic cell	Leukocyte common antigen
T Lineage	CD1	OKT6, T6, Leu6, NA1/34	gp43-49	Cortical thymocytes, Langerhan's cells, B cell subset	Now designated CD1a, -b, and -c
	CD2	OKT11, T11, Leu5, 9.6	gp50	Pan-T lymphocyte, Natural killer cells	Sheep erythrocyte (E) rosette receptor
	CD3	OKT3, T3, Leu4, UCHT1	gp/p 26, 20, 20, 16	Pan-T lymphocyte	CD3 complex of 5 chains: Cytoplasmic CD3 appears early
	CD4	OKT4, T4, Leu3a	gp59	Cortical thymocytes, Helper/inducer T cells, Monocytes	MHC class II receptor HIV receptor
	CD5	OKT1, T1, Leu1, T101, UCHT2	gp67	Pan-T lymphocyte, B lymphocyte subset	
	CD7	Leu9, 3A1, WT1, OKT16	gp40	Pan-T lymphocyte, Natural killer cells	Earliest appearing T lymphocyte antigen
	CD8	OKT8, T8, Leu2a, UCHT4	gp32	Cortical thymocytes, Suppressor/cytotoxic T cells	MHC Class I receptor
	NA	WT31, $\beta$ F1		Natural killer cell subset T lymphocytes expressing $\alpha/\beta$ T cell receptor	Use WT31 in flow cytometry and $\beta$ F1 on frozen tissue sections
	NA	Anti-TCR $\gamma/\delta$		T lymphocytes expressing $\gamma/\delta$ T cell receptor	
	NA				
B Lineage	CD19	B4, Leu12, HD37	gp95	Pan-B lymphocyte	Earliest appearing B lymphocyte antigen
	CD20	B1, Leu16	p37/32	Pan-B lymphocyte	Appears after CD19 in B cell ontogeny
	CD21	B2, OKB7, HB-5	p140	B lymphocyte subset Follicular dendritic cells	C3d/Epstein-Barr virus receptor (CR2)
	CD22	Leu14, BL9, To15	gp135	Pan-B lymphocyte	Appears very early in B cell ontogeny
	CD24	BA-1	gp41/38?	Pan-B lymphocyte, granulocytes	<i>(in cytoplasm)</i>
	NA NA	PCA-1 Immunoglobulin (Ig) $\mu$ , $\delta$ , $\gamma$ , $\alpha$ , $\kappa$ , $\lambda$	NR	Plasma cells B lymphocytes	Precursor B cells contain cytoplasmic $\mu$ , mature B cells express surface Ig, plasma cells contain cytoplasmic Ig
Myeloid/ Monocytic Lineages	CD11b	Mo1, OKM1, Leu15, MY8	gp155/(95)	Monocytes, granulocytes, B and T cell subsets, Natural killer cells	IC3b receptor (CR3)
	CD11c	LeuM5	gp150/(95)	Granulocytes, macrophages Monocytes, activated T and B lymphocytes	Reacts with hairy cell leukemia

Fig. 3



General Category	CD No.	Principal Antibodies	Membrane Component Recognized (kD)	Principal Pattern of Reactivity	Comments
	CD13	MY7, MCS-2	gp150	Almost all myeloid cells	Aminopeptidase N Reacts with some B cell lymphomas
	CD14	MY4, LeuM3 63D3, Mo2	gp55	Monocytes/macrophages	
	CD15	LeuM1, Tu9, VIM-D5, IG10	X-hapten, variable	Follicular dendritic cells Granulocytes, Activated T lymphocytes, Monocytes	Reacts with Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease
	CD33	MY9, L4F3, LeuM9	gp67	Majority of immature myeloid cells, monocytes	
	CD41	PBM 6.4	gp123/23/110	Megakaryocytes, platelets	Glycoprotein IIb/IIIa complex and glycoprotein IIb
Natural Killer	CD16	Leu11c, VEP-13, B73.1	gp50-65	Natural killer cells, Neutrophils	Fcγ receptor III
	CD56	Leu19, NKH-1	gp220/135	Natural killer cells	Neural cell adhesion molecule (NCAM) Reacts with various carcinomas
	CD57	Leu7, HNK-1	gp110	Natural killer cells	
Leukemia Associated	CD9	BA-2, Du-ALL-1 FMC8	p24	Precursor B cells, mature B cell subset, megakaryocytes, platelets	Neutral endopeptidase (enkephalinase) Transferrin receptor
	CD10	J5, BA-3, CALLA	gp100	Precursor B cells, mature B cell subset, granulocytes	
Proliferation Associated	CD71	OKT9, 5E9, T9	gp95	Thymocytes	Nuclear proliferation antigen FcγRII
	NA	KI-67	NR	Activated B and T cells Proliferating cells	
Activation Associated	CD23	Blast-2, Leu20, Tu1	gp45-50	Follicle mantle B cells Activated B lymphocytes	Interleukin-2 receptor β chain Reacts with Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease and anaplastic large cell lymphomas
	CD25	Tac, Tu69, 2A3	gp55	Activated T cells, B cells and monocytes	
	CD30	Ki-1, BerH2	gp120	Activated B and T lymphocytes	
	CD38	OKT10, Leu17, T16	p45	Thymocytes, activated B and T lymphocytes, plasma cells	
Miscellaneous	NA	HC2	p60-70	Activated B and T lymphocytes and monocytes	Reacts with hairy cell leukemia
	CD34	MY10, B1-3C5	gp105-120	Hematopoietic progenitor cells	
	NA	HLA-DR	gp29, 34	B lymphocytes, monocytes, activated T lymphocytes and immature cells of many lineages	MHC class II molecule

NA, not available; NR, not reported; gp, glycoprotein; p, protein; kD, kiloDaltons.  
Compiled from references 6,7,9,10,27,73.

Fig. 4

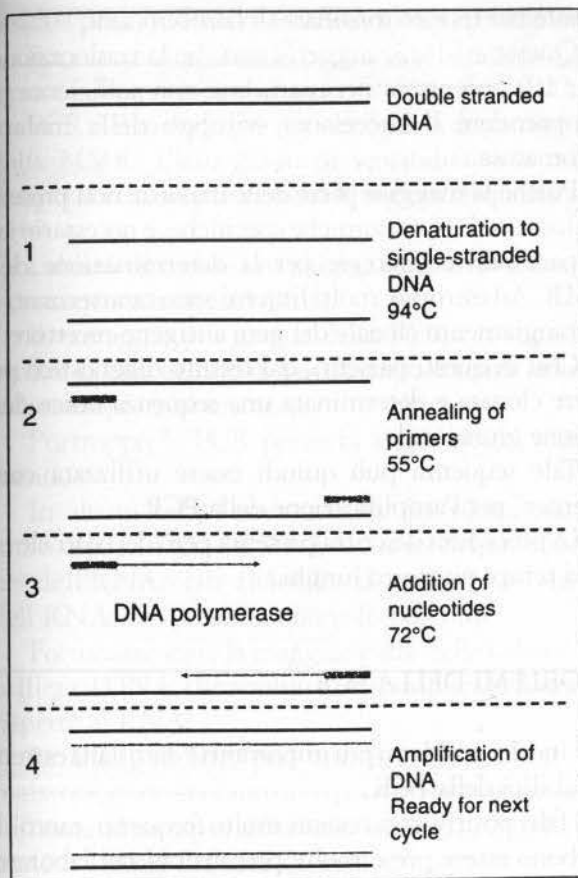


Fig. 5 – Principle of PCR amplification. Doublestranded DNA is denatured at 94°C. Specific oligonucleotide primers anneal at the second-stage temperature, usually between 50-60° C. The temperature is then raised to 72 °C, the optimum temperature for DNA polymerization. The cycle is then repeated; the final amount of DNA is  $x2^n$ , where n is the number of cycles performed.

Questa procedura è conosciuta con il nome di "nested PCR". Il principale svantaggio della PCR è costituito dal fatto che la DNA-polimerasi può aggiungere nucleotidi solo a partire da una parte della singola catena nucleotidica della sequenza del DNA preesistente.

Ciò significa che è necessario conoscere entrambi i siti di inizio di una sequenza genica per poterla amplificare (14).

L'anomalia citogenetica t(9; 22), formata dalla fusione del gene *bcr* del cromosoma 22 sul cromosoma 9, caratterizza la maggior parte dei pazienti con leucemia mieloide cronica (CML).

Le cellule leucemiche trascrivono una chimera di RNAm di 8.5 kb che porta alla formazione di una

proteina di 210 kDa con attività tirosino-chinasica.

Il punto di rottura dell'*abl* può avvenire in qualsiasi punto di un introne di 200 kb e quindi non può essere amplificato dalla PCR (15).

All'opposto, la chimera dell'RNAm sarà di due possibili tipi (Fig. 6).

È quindi possibile amplificare l'RNAm così come appare nella figura numero sei.

Utilizzando questo metodo, quindi, possibile determinare una cellula leucemica tra 10.000.000 di cellule e più (16). Diversi Autori hanno dimostrato che la PCR è in grado di determinare la MMR dopo trapianto allogenico (17) (18) (19) (20).

Tuttavia il significato prognostico della presenza del *bcr/abl* è ancora di dubbio valore.

È infatti possibile che un piccolo numero di linfociti derivati dal clone leucemico originale possa sopravvivere dopo trapianto di m.o.

L'RNAm di queste cellule può essere determinato, ma tali cellule possono avere un potenziale inducente una recidiva di malattia.

L'anomalia citogenetica t(14; 18) è presente circa nell'85% dei pazienti con linfoma follicolare non-

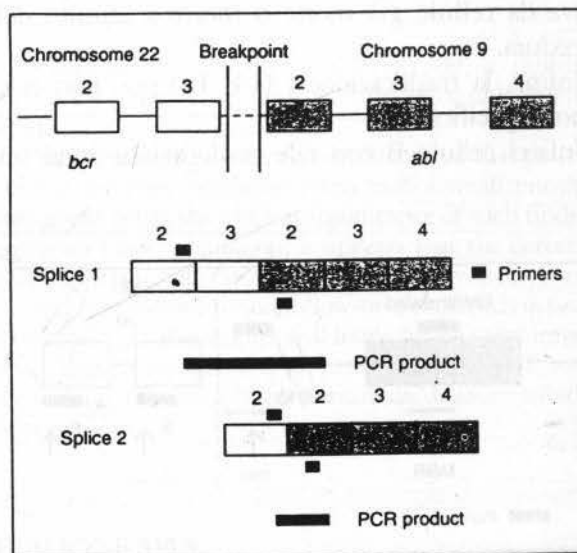


Fig. 6 – The breakpoint at the *bcr-abl* chimeric gene occurs upstream in the intron between the first and second exons of the *abl* protooncogene. Two splice products are produced as shown. A few patients have both splice forms, and patients can change from one splice form to another after transplantation. PCR amplification is performed by first reverse transcribing the mRNA to cDNA.



Hodgkin e nel 30% dei pazienti con LNH diffuso.

Più recentemente questa traslocazione è stata messa in evidenza anche in un certo numero di pazienti con malattia di Hodgkin.

Questa traslocazione pone il protooncogene *bcl-2* sul cromosoma 18 e la catena pesante (IgH) sul cromosoma 14.

Il breakpoint è stato clonato e la sua sequenza determinata. Il cluster del breakpoint alle due regioni principali del gene *bcl-2* e la disponibilità della regione della IgH rende questa traslocazione ideale per la PCR (Fig. 7).

Con la PCR, quindi, è possibile determinare MMR nei linfomi. Questo permette di valutare l'efficacia delle terapie di induzione, del trapianto di m.o. o delle eventuali terapie di salvataggio.

La PCR può anche essere utilizzata per valutare la perfetta riuscita del "purging" nell'ABMT.

Permangono tuttavia diversi problemi sull'uso della PCR nei linfomi.

Ad esempio non tutti i pazienti affetti da linfoma hanno una traslocazione svelabile con la PCR.

Inoltre è vero che la PCR rivela la presenza di cellule maligne linfomatose ma è anche vero che non può distinguere se la specifica sequenza di DNA amplificata deriva da cellule già morte o morte a seguito della procedura.

Infine, la traslocazione *t* (14; 18) può non essere tumore specifica.

Infatti cellule B con tale traslocazione sono state

trovate nel tessuto tonsillare di bambini sani.

Queste evidenze suggeriscono che la traslocazione *t* (14; 18) può essere necessaria ma non sufficiente per comprendere il successivo sviluppo della malattia linfomatosa.

Poiché la maggior parte delle malattie non presenta traslocazioni cromosomiche specifiche, è necessario sviluppare nuove strategie per la determinazione della MMR. Ad esempio, molti linfomi sono caratterizzati da riarrangiamento clonale dei geni antigene-recettore.

Così in questi pazienti, dal tessuto diagnostico può essere clonata e determinata una sequenza unica della regione giunzionale.

Tale sequenza può quindi essere utilizzata come "primer" per l'amplificazione della PCR.

La procedura descritta presenta però dei costi elevati e dei tempi piuttosto lunghi.

## PROBLEMI DELLA PCR

Uno dei problemi più importanti è dato dalla estrema sensibilità della PCR.

I falsi positivi sono eventi molto frequenti, tanto che debbono essere prese molte precauzioni nei laboratori che eseguono la PCR.

In particolare, le varie fasi della procedura (cloning e sequencing) non vanno eseguite nei medesimi ambienti per evitare il rischio di contaminazioni.

E ancora, i prodotti dell'amplificazione non devono mai essere presi dall'area dove avviene l'estrazione del DNA e dell'RNA.

## QUAL'È IL SIGNIFICATO DELLA DETERMINAZIONE DELLA MMR DOPO IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO?

Le moderne forme di chemio-radio terapia sono in grado, ormai, di produrre delle riduzioni di molti logaritmi sulla massa di cellule tumorali; tali riduzioni sono ancor più drammatiche dopo gli alti dosaggi di radio-chemio terapia utilizzati nei condizionamenti dei trapianti di m.o.

A seguito di questi protocolli intensivi la riduzione della massa tumorale giunge ad un livello tale da non poter essere rivelato dai metodi convenzionali di patologia tissutale e di radiologia.

Tuttavia va ricordato che ben  $10^6$  cellule tumorali

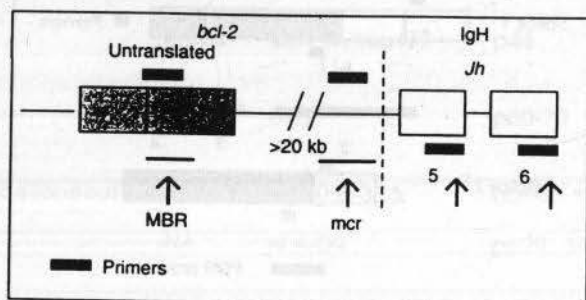


Fig. 7 – The breakpoints involved at the *bcl-2* gene cluster at two main regions, the major breakpoint region (MBR) within the 5' untranslated region and the minor cluster region (mcr) some 20 kb downstream. Translocation into the immunoglobulin heavy-chain region is detected using primers to the consensus region of the *Jh* genes.

residue possono eludere i suddetti metodi diagnostici.

Recentemente, come abbiamo visto, sono state messe a punto diverse metodiche per determinare la MMR.

PCR: è il metodo più popolare per la determinazione della MMR. L'alto grado di sensibilità e la relativa semplicità di esecuzione sono le ragioni di questa popolarità.

L'abilità di svelare una singola cellula tra un milione è certamente molto attraente.

Il vantaggio più grande della PCR è la capacità di svelare queste cellule in poco tempo e senza utilizzare radioisotopi in laboratorio.

Purtroppo la PCR presenta anche alcuni inconvenienti.

In alcuni casi, l'eterogeneità dei riarrangiamenti molecolari a livello del DNA necessita di una valutazione dell'RNA; ciò richiede la trascrizione inversa dell'RNA, che presenta notevoli difficoltà.

Fortunatamente la maggior parte delle volte la PCR utilizza il DNA, che risulta di più semplice utilizzazione rispetto al RNA.

La PCR, inoltre, può essere utilizzata solo nelle malattie che presentano uno specifico marcatore genetico, come ad esempio la traslocazione t(9;22) nella LMC o t(14;18) nel linfoma follicolare.

Infine ricordiamo che la PCR può svelare piccoli segmenti di DNA che tuttavia non richiedono necessariamente la presenza di cellule vive; infatti la PCR può risultare positiva per la presenza di segmenti di DNA che appartenevano a cellule danneggiate od ormai morte e che quindi non preannunciano una probabile recidiva di malattia.

Risulta quindi molto difficile ed impegnativo valutare i falsi positivi.

MMR: si ritiene per convenzione che le cellule tumorali residue hanno la capacità di produrre una recidiva di malattia.

Sebbene piccoli numeri di cellule siano probabilmente in grado di sviluppare tumori veri e propri, è anche possibile che tali cellule restino "dormienti" per periodi molto lunghi.

Un modello sperimentale animale molto studiato è il linfoma BCL-1 del topo; questo ha permesso di comprendere il concetto che la presenza di MMR non è necessariamente predittiva di recidiva di malattia.

Meccanismi immunologici sono responsabili del controllo delle cellule tumorali residue e del fatto che esse possano restare "dormienti" o meno.

Appare evidente che nel prossimo futuro le attenzioni

saranno puntate proprio sul sistema immunologico e su quei farmaci che abbiano la capacità di controllo sulla MMR.

**Riassunto.** — Nell'ultima decade si sono sviluppate numerose metodiche capaci di determinare la MMR.

Queste hanno chiaramente illustrato che pazienti in remissione clinica completa spesso presentano un piccolo numero di cellule maligne.

Il significato clinico di tali esperimenti è ancora da valutare; la determinazione della MMR dopo BMT, infatti, può non avere un significato prognosticamente negativo.

Molti studi sono tutt'ora in corso. I risultati di questi studi potrebbero rivoluzionare il modo di trattare i pazienti dopo BMT.

Rimane, tuttavia, di grande importanza la comprensione del concetto di MMR.

**Résumé.** — Dans la dernière décennie on a développé de nombreuses méthodes capables de déterminer la MMR, en consistant dans la présence d'un petit nombre de cellules malignes restantes pendant la rémission clinique complète.

Toutefois après la transplantation de moelle osseuse ce fait n'a pas nécessairement une signification négative.

**Summary.** — Over the past decade, a number of methodologies have been developed that are capable of detecting MRD.

These techniques have clearly illustrated that patients in clinical complete remission often harbor small numbers of malignant cells. The clinical significance of such findings is currently under evaluation; it appears that the detection of MRD after transplantation may not adversely affect prognosis.

Larger studies with more follow-up are currently in progress. The results of these studies will likely have a great impact on the clinical management of patients after BMT as more learned about the contribution of minimal disease to subsequent relapse.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Benjamin D., Magrath I.T., Douglas E.C., Corash L.M.: «Derivation of lymphoma cell lines from microscopically normal bone marrow in patients with undifferentiated lymphoma: Evidence of occult bone marrow involvement». *Blood*, 61: 1017-1019, 1983;
- 2) Favrot M.C., Herve P.: «Detection of minimal malignant cell infiltration in the bone marrow of patients with solid tumors, non-Hodgkin's lymphomas and leukemias».



- Bone Marrow Transplant, 2: 117-122, 1987;
- 3) Favrot M.C., Philip I., Combaret V. et al.: «Monoclonal antibodies and complement-purged autograft in Burkitt lymphoma and lymphoblastic leukemia». Bone Marrow Transplant, 4: 202-204, 1989;
  - 4) Estrov Z., Grunberger T., Dube I.D. Detection of residual acute lymphoblastic leukemia cells in cultures of bone marrow obtained during remission». N. Eng. J. Med., 315: 538-542, 1986;
  - 5) Sharp J.G., Joshi S.S., Armitage J.O. et al.: «Significance of detection of occult non-Hodgkin's lymphoma in histologically uninvolved bone marrow by culture technique». Blood 70: 1074-1080, 1992;
  - 6) Seidman J.G., Max E.E., Leder P.: «A K-immunoglobulin gene is formed by site specific recombination without further somatic mutation». Nature, 280: 370-375, 1979;
  - 7) Early P., Huang H., Davis M., Calame K., Hood L.: «An immunoglobulin heavy chain variable region gene is generated from three segments of DNA». Cell, 19: 981-982, 1980;
  - 8) Sakano H., Kurosawa Y., Weigert M., Tonegawa S.: «Identification and nucleotide sequence of a diversity DNA segment (D) of immunoglobulin heavy chain genes». Nature 290: 562-565, 1981;
  - 9) Korsmeyer S.J., Hieter P.A., Ravetch J.V. et al.: «Developmental hierarchy of immunoglobulin gene rearrangements in human leukemic pre-B cells». Proc. Natl. Acad. Sci (USA), 78: 7096-7100, 1981;
  - 10) Arnold A., Cossman J., Bakshi A. et al.: «Immunoglobulin gene rearrangements as unique clonal markers in human lymphoid neoplasms». N. Engl. J. Med. 309: 1593-1599, 1983;
  - 11) Cleary M.L., Chao J., Wanke R., Sklar J.: «Immunoglobulin gene rearrangement as a diagnostic criterion of B cell lymphoma». Proc. Natl. Acad. Sci USA 81: 593-597, 1984;
  - 12) Berliner N., Ault K., Martin P., Weisberg D.S.: «Detection of clonal excess in lymphoproliferative disease by kappa/lambda analysis: Correlation with immunoglobulin gene DNA arrangements». Blood, 67: 80-85, 1986;
  - 13) Hu E., M.T., Thompson J. et al.: «Detection of B cell lymphoma in peripheral blood by DNA hybridization». Lancet ii: 1092-1095, 1985;
  - 14) Loh E.Y., Elliot J.F., Cwirla S., Lanier L.L., Davis M.M.: «Polymerase chain reaction with single sided specificity: Analysis of T cell receptor delta chain». Science 243: 217-220, 1989;
  - 15) Dubrovic A., Trainor K.J., Morley A.A.: «Detection of the molecular abnormality in chronic myeloid leukemia by use of the polymerase chain reaction». Blood 72: 2063-2065, 1988;
  - 16) Lee M.S., LeMaistre A., Kantarjian H.M. et al.: «Detection of two alternative bcr/abl mRNA junctions and minimal residual disease in Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia by polymerase chain reaction». Blood 73: 2165-2170, 1989;
  - 17) Gabert J., Lafage M., Maraninchi D., Thuret I. et al.: «Detection of residual bcr/abl translocation by polymerase chain reaction in chronic myeloid leukemia patients after bone marrow transplantation». Lancet ii: 1125-1128, 1989;
  - 18) Lange W., Snyder D.S., Castro R., Rossi J.J., Blume K.G.: «Detection by enzymatic amplification of bcr/abl mRNA in peripheral blood and bone marrow cells of patients with chronic myelogenous leukemia». Blood 73: 1735-1741, 1989;
  - 19) Pignon J.M., Henni T., Amselem S. et al.: «Frequent detection of minimal residual disease by use of polymerase chain reaction in long-term survivors after bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia». Leukemia 4: 83-86, 1990;
  - 20) Martiat P., Maisin D., Philippe M. et al.: «Detection of residual bcr/abl transcripts in chronic myeloid leukaemia patients in complete remission using the polymerase chain reaction and nested primers». Br. J. Haematol. 75: 355-358, 1990;

## UN METODO SEMPLICE PER DETERMINARE I PROGENITORI IMMATURI DEL SISTEMA EMOPOIETICO DOPO TRATTAMENTO IN VITRO CON MAFOSFAMIDE

Cap.me. Roberto Rossetti\*

Dott. Fabrizio Franchi\*\*  
Cap.me. Corrado M. Durante\*\*\*

Col.me. Franco Condò\*\*\*

### INTRODUZIONE

Un'elevata incidenza di recidiva è stata osservata dopo trapianto autologo di midollo osseo (ABMT) per la cura di leucemie acute.

Le cause di queste recidive possono essere attribuite al fallimento del regime di condizionamento utilizzato per eradicare la malattia o alla reinfusione di cellule maligne ancora presenti nel midollo autologo.

Gli agenti farmacologici, e tra questi i derivati della ciclofosfamide come la mafosfamide-L-lisina, sono stati spesso utilizzati, in vitro, per eliminare la malattia residua nel midollo (1).

Questo composto libera un metabolita attivo, il 4-idroperossi ciclofosfamide (4-HC). L'attività citotossica del 4-HC è simile all'attività dei metaboliti generati nel metabolismo microsomiale della ciclofosfamide (Degliantoni et al., 1985; Herve et al., 1986).

La mafosfamide è attiva non solo contro le cellule leucemiche residue, ma anche contro i normali progenitori del sistema emopoietico come il CFU-GM e il CFU-GEMM (Rowley et al., 1985).

Non esistendo metodiche in grado di determinare le cellule staminali, risulta difficile capire perché l'emopoiesi sia preservata nonostante la deplezione del CFU-GM (2).

Aglietta et al. (1987) hanno descritto un sistema di coltura liquida di 15 giorni che determina la persistenza dei progenitori più immaturi rispetto al CFU-GM ed al CFU-GEMM nel midollo osseo trattato ("purging") con mafosfamide. Tale procedura è molto più semplice rispetto ad altre capaci di determinare tali cellule.

Noi abbiamo utilizzato una metodica analoga utilizzando un sistema di coltura liquida di 21 giorni, denominata "coltura midollare a medio termine" (MTMC), per valutare la persistenza dell'emopoiesi nel midollo osseo trattato con mafosfamide nel quale vi era una deplezione del CFU-GM.

### MATERIALI E METODI

Le cellule di midollo osseo sono state ottenute, dopo consenso informato, da 15 soggetti normali.

La frazione di cellule mononucleari è stata separata dopo centrifugazione con Ficoll-Hypaque. Le cellule sono state incubate ad una concentrazione di 10.000.000/mmc di cellule mononucleate con 100 µM di mafosfamide per 30' a 37 °C agitando frequentemente. Contemporaneamente è stato predisposto un sistema di controllo utilizzando un liquido di coltura al posto della mafosfamide.

L'incubazione è stata interrotta aggiungendo un liquido di coltura freddo; le cellule sono state quindi lavate una volta. Il controllo delle CFU-Gm è stato effettuato nel midollo trattato nei giorni 0, 14 e 21.

200.000 cellule mononucleate sono state poste in liquido di McCoy 5A con l'aggiunta di siero fetale ed agar al 10% di placenta umana, e quindi incubate in CO<sub>2</sub> al 5% a 37 °C con il 95% di umidità. Le CFU-GM sono state contate al microscopio considerando come colonie gli aggregati di più di 50 cellule. Sono state quindi approntate colture a medio termine prendendo sia sospensioni di cellule trattate che non trattate con mafosfamide.

1.000.000 di cellule sono state incubate in 10 ml di medium di Iscove modificato da Dulbecco.

Dopo incubazione a 37 °C in CO<sub>2</sub> al 5%, sono stati

(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) III<sup>a</sup> Clinica Medica - Policlinico Umberto I° di Roma.

(\*\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.



prelevati dei campioni ai giorni 14 e 21, per contare le CFU-GM.

La conta delle CFU-GM è stata effettuata in accordo alla seguente formula:

$$\text{CFU-GM} = \frac{\text{number of CFU-GM/Plate}}{\text{number of viable cells/Plate}} \times \frac{\text{number of viable cells/flask on 21 day of MTMC}}{\text{initial number of cells/flask}}$$

## RISULTATI

Essenzialmente, subito dopo il trattamento con mafosfamida non abbiamo rilevato nessuna crescita di colonie di CFU-GM rispetto alle 81 colonie cresciute nelle piastre di controllo (Fig. 1). Una riduzione del 16% di CFU-GM è stata notata dopo 14 giorni nelle colture non trattate, nessuna riduzione si è invece verificata dopo 21 giorni.

Tuttavia, le colture trattate con mafosfamida, dopo 14 giorni, mostravano una ricomparsa di CFU-GM, che si intensificava dopo 21 giorni. Il numero totale di cellule nelle due colture (trattate e non trattate) diminuiva dal giorno 0 al giorno 21 (del 30% e del 50% rispettivamente).

## DISCUSSIONE

Lo scopo del "purging" del midollo osseo è quello di distruggere selettivamente le cellule leucemiche residue. Le ragioni di questo approccio sono essenzialmente due:

– in vitro possono essere utilizzate concentrazioni più alte di agenti chemioterapeutici che permettono un miglior "killing" delle cellule tumorali;

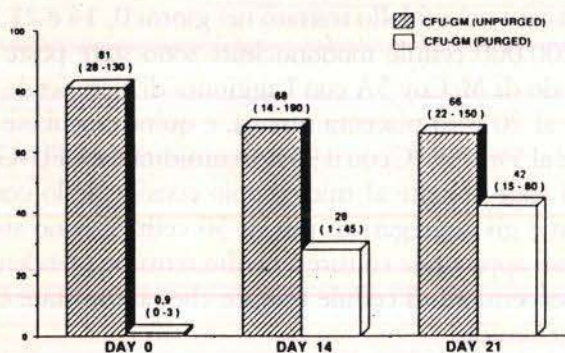


Fig. 1 – CFU-GM Growth After MTMC. The values are expressed as the mean (range) of 15 experiments.

– le cellule leucemiche sembrano più sensibili delle cellule normali.

Il trattamento in vitro con i derivati della ciclofosfamida, a concentrazioni sufficientemente elevate per ottenere un effetto anti-leucemico ottimale, inibisce profondamente la crescita dei precursori mieloidi (3).

Tuttavia il midollo osseo trattato è in grado di ricostituire una efficace emopoiesi. Questo fatto indica che il trattamento in vitro risparmia le cellule staminali totipotenti. Poiché non esistono metodi diretti per determinare le cellule staminali totipotenti umane, il vantaggio della coltura a medio termine è quello di dimostrare che i progenitori più immaturi del CFU-GM non vengono distrutti dal trattamento con la mafosfamida: infatti questo si deduce dall'evidenza che le CFU-GM scompaiono dalla coltura subito dopo il trattamento con mafosfamida, ma ricompaiono dopo una latenza di circa 14 giorni.

Alcuni Autori hanno dimostrato che le cellule più immature contengono maggiori quantità di aldeide-deidrogenasi, che catalizza la reazione che rende il derivato della mafosfamida inattivo (Hilton e Colvin, 1984; Kaizer et al., 1985; Santos e Colvin, 1986). Cellule più mature, come le CFU-GM o CFU-GEMM, contengono una quantità inferiore di tale enzima, e perciò sono più sensibili alla mafosfamida ed ai suoi derivati.

La coltura a medio termine appare, quindi, un metodo semplice per monitorare la tossicità sull'emopoiesi dei trattamenti in vitro con agenti chemioterapeutici.

**Riassunto.** – Gli Autori descrivono un sistema semplice per monitorare la tossicità sull'emopoiesi dei trattamenti in vitro con agenti chemioterapeutici.

**Résumé.** – Les Auteurs décrivent un système simple pour contrôler combien les médicaments chimiothérapeutiques in vitro soient toxiques sur l'hémopoïèse.

**Summary.** – The Authors describe a simple method to monitor the reversible toxicity of hematopoiesis of in vitro treatment with chemioterapeutic agents.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Santos G.W., Colvin O.M.: «Pharmacological bone marrow purging in ABMT». Clin. Hematol. 15: 68-83, 1986;
- 2) Aglietta M. et al.: «In vitro reappearance of myeloid progenitors killed by mafosfamida». Exp. Hematol. 15: 276-279, 1987;
- 3) Rowley S.D. et al.: «Human multilineage progenitor cell sensitivity to 4-HC». Exp. Hematol. 13: 295-301, 1985.



## TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO NELLE LEUCEMIE ACUTE

Cap.me. Roberto Rossetti\* S.Ten.me. Mauro Mezzabotta\* Col.me. Franco Condò\*\*

### TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO NELLE LEUCEMIE ACUTE

Si può ottenere una remissione a lungo termine nel 50-70% dei pazienti se il trapianto di midollo osseo (BMT) è condotto durante la prima remissione delle leucemie acute. Se il paziente è sottoposto a BMT più tardi (cioè non in prima remissione) la sopravvivenza libera da malattia diminuisce al 20-40%.

Se il paziente ha un donatore allogenico allora la scelta nella maggior parte dei casi sarà nella direzione del BMT allogenico (Fig. 1) (Fig. 2) (Fig. 3).

I vantaggi del BMT allogenico sono:

- 1) il nuovo midollo è libero da malattia;
- 2) c'è un effetto di tipo immune del trapianto contro la leucemia;
- 3) sembra esserci una migliore riuscita per i pazienti sottoposti al BMT allogenico.

I vantaggi del BMT autologo sono:

- 1) c'è una minore morbidità dal momento che non esiste GVHD o rigetto;
- 2) è disponibile per tutti quei pazienti che non hanno donatore compatibile;
- 3) per la sua minore morbidità, può essere proposto ai pazienti più anziani.

Diversi fattori sono coinvolti nella riuscita del BMT (1).

L'età è un fattore importante. In generale, i risultati migliori sono stati osservati nei pazienti più giovani; nonostante la maggiore terapia di supporto anche nei pazienti più anziani il BMT comporta un considerevole rischio. La selezione dei pazienti che partecipano allo studio, lo stato di remissione completa (CR), il numero

di istituzioni coinvolte, il regime preparatorio utilizzato per il prelievo, la scelta della profilassi per la GVHD, la durata del follow-up e la terapia di supporto per il dopo trapianto sono argomenti necessari per riconsiderare i dati complessivi sul BMT.

I paragrafi che seguono valutano alcuni di questi fattori.

Le singole malattie saranno discusse separatamente, cominciando con il BMT per la leucemia acuta non linfoblastica (allogenico ed autologo) e seguendo con la leucemia acuta linfoblastica. Comunque alcuni di questi concetti sul BMT allogenico saranno discussi insieme dal momento che sono pertinenti ad entrambe le malattie.

### TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO PER LA LEUCEMIA ACUTA NON LINFOBLASTICA

A) Risultati nella malattia avanzata o refrattaria (Tab. 1):

- 1) Come dimostrato nella pubblicazione di Thomas



Fig. 1 – Trapianto di midollo osseo nelle leucemie acute.

(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.





Fig. 2 – Trapianto di midollo osseo nelle leucemie acute.



Fig. 3 – Trapianto di midollo osseo nelle leucemie acute.

*Tab. 1 – Autologous Bone Marrow Transplantation For Acute Non-Lymphoblastic Leukemia*

Author	n	CR	Purging	DFS	f/u (mo)
Burnett (1984)	12	CR1	no	58	10-40
Burnett (1985)	90	CR1	no	48	12
Carella (1988)	21	CR1	no	62	15
Korbling (1989)	22	CR1	yes	61	31
	30	≥ CR2	yes	34	19
Stewart (1989)	13	CR1	no	23	42
Santos (1989)	17	CR1	yes	47	21
	71	≥ CR2	yes	28	21
Beelen (1989)	20	CR1	no	55	15
Rosenfeld (1989)	24	≥ CR2	yes	19	12
Ball (1990)	6	CR1	yes	67	24
	24	≥ CR2	yes	18-25	24
Gorin (1990)	263	CR1	26%		
McMillan (1990)	82	CR1	no	48-67	31



et al. (2), il risultato del BMT nei pazienti in stadio avanzato di leucemia acuta consiste nel 10% di sopravvivenza libera da malattia a lungo termine. Questi risultati erano incoraggianti poiché dimostravano che l'uso del BMT allogenico poteva curare un piccolo gruppo di tali pazienti.

2) Più recentemente, abbiamo integrato i nostri risultati con quelli dell'Università di Città del Capo per dimostrare quali pazienti non abbiano raggiunto la remissione completa. I risultati di questo studio dimostrano che il 40% circa di tali pazienti viene curato con il BMT allogenico (3).

#### B) Risultati nei pazienti con stadio avanzato di LLNA (>CR2)

1) Pazienti in CR3 o ulteriori recidive possono ancora essere curati con BMT allogenico. Tuttavia, non più del 5-25% di tali pazienti ottengono risultati a lungo termine.

#### C) Risultati in pazienti in CR2 o in prima recidiva

1) Pazienti che vengono sottoposti a BMT allogenico in CR2 possono raggiungere un 20-45% di sopravvivenza libera da malattia. Di particolare interesse è l'osservazione che i pazienti in CR1 sottoposti a BMT raggiungono gli stessi risultati di coloro che vengono sottoposti a BMT in CR2 (4, 5).

#### D) Risultati nei pazienti in CR1

1) I pazienti in CR1 che sono sottoposti a BMT hanno una sopravvivenza libera da malattia compresa tra il 50 ed il 75%. I dati di Stanford a Città del Capo dimostrano un 67% di sopravvivenza libera da malattia per i pazienti sottoposti al trapianto in CR1 con irradiazione frazionata total body (FTBI)/VP16 (etoposide).

2) I risultati di pazienti in CR1 nella LLNA suggeriscono l'argomento della scelta del momento in cui effettuare il trapianto. Quando si dovrebbe sottoporre il paziente al BMT? Alcuni studi randomizzati prospettici si sono proposti di rispondere a questo quesito. Reiffers et al. hanno pubblicato uno studio randomizzato che dimostra che c'è un vantaggio statisticamente significativo del BMT in CR1 paragonato al BMT autologo più chemioterapia di consolidamento (6).

I dati di Appelbaum et al. suggeriscono che il risultato con BMT in CR1 è migliore della chemioterapia di consolidamento. Tuttavia gli studi prospettici del gruppo cooperativo della LLNA dimostrano che si possono ottenere analoghi risultati anche utilizzando regimi terapeutici più nuovi ed aggressivi. Questo studio randomizzato ha comparato i pazienti sottoposti a BMT allogenico, ad ABMT e a chemioterapia aggressiva di consolidamento in CR1. I risultati sono presentati in tabella 2.

Tab. 2

	Treatment	≠ of PTS	DFS	p Value
UCLA (1985) [8]	BMT	23	40%	> 0.4
	CT	44	27%	
Genova (1985) [9]	BMT	19	64%	< 0.05
	CT	18	13%	
Seattle (1988) [7]	BMT	33	48%	< 0.05
	CT	43	21%	
M.D. Anderson (1988) [8]	BMT	11	36%	0.24
	CT	27	15%	
France (1989) [6]	BMT	20	66%	< 0.002
	CT	20	16%	

Abbreviations: BMT-Bone marrow transplantation; CT-Chemotherapy; DFS-Disease-free survival; NS-not significant



#### E) Considerazioni importanti

##### 1) Quale terapia di condizionamento?

Recentemente un gruppo francese ha effettuato uno studio prospettico randomizzato comparando il protocollo Ciclofosfamide e FTBI al Busulfano e Ciclofosfamide in pazienti con LLNA. I risultati dimostrano che esiste un vantaggio statisticamente significativo per il gruppo trattato con FTBI/Ciclofosfamide rispetto a quello trattato con busulfano/Ciclofosfamide (75% contro 50%). Uno studio recentemente concluso condotto sotto gli auspici del South West Group ha paragonato due diversi regimi: FTBI/VP16 contro Busulfano/Ciclofosfamide. I risultati ottenuti dal trial suggeriscono ci sia un trend in favore del gruppo FTBI/VP16 sebbene la significatività statistica non sia stata raggiunta.

2) I risultati del John Hopkins dimostrano che l'introduzione della Ciclosporina aumenta la sopravvivenza libera da malattia nei pazienti in CR1.

3) Il BMT allogenico determina un'immunomodulazione che favorisce gli effetti della Graft Versus Leukemia Effect. La migliore documentazione di questa affermazione è che il BMT allogenico tra gemelli identici è associata ad una più alta quota di recidive rispetto al BMT allogenico con donatore compatibile non identico. Uno studio simile effettuato in Italia suggerisce che il tempo di sopravvivenza libero da malattia è superiore nei pazienti che ricevono basse dosi di Ciclosporina rispetto a coloro che ricevono dosi standard.

4) Uno studio effettuato a Seattle ha dimostrato che il BMT allogenico è una terapia che presenta costi elevati. Tuttavia l'elevata potenzialità terapeutica per tali pazienti che generalmente sono piuttosto giovani e l'aumento della sopravvivenza libera da malattia permette di ottenere un buon rapporto costo beneficio.

#### ABMT PER LLNA

A) Risultati nei pazienti con malattia avanzata (> CR2):

1) I risultati del gruppo europeo dimostrano che tali pazienti hanno una bassa percentuale di sopravvivenza libera da malattia (18-34%).

B) Risultati nei pazienti in CR2

1) I risultati della John Hopkins University suggeriscono una buona percentuale di sopravvivenza libera da malattia nei pazienti trapiantati in CR2 (20-40%).

#### C) Risultati in pazienti in CR1

1) La sopravvivenza libera da malattia in tali pazienti è approssimativamente del 50%.

2) Un importante quesito riguarda la necessità di effettuare il purging del midollo in questi pazienti. È chiaro quanto sia importante la contaminazione del midollo da parte del clone di cellule maligne nelle leucemie acute. La maggior parte delle informazioni per il valore del purging in vitro sono derivate da evidenze circostanziali. I dati dei pazienti in CR2 o CR3 dell'Hopkins, dove tutti i pazienti furono trattati con 4-idroperossiciclofosfamide (4HC), dimostrano un'ottima riuscita. I dati provenienti dal Gruppo ABMT Europeo sostengono ulteriormente il valore del purging. In questo gruppo di studio i pazienti che avevano ricevuto un midollo osseo sottoposto a purging avevano una più bassa incidenza di ricadute. Comunque, l'efficacia fu più evidente in coloro che furono sottoposti al trapianto entro 6 mesi dal conseguimento della CR. Questa evidenza suggerisce che se non si ottiene il purging in vivo (cioè con cicli multipli di chemioterapia), allora è di gran valore il trattamento in vitro del midollo.

3) In un altro studio abbiamo valutato l'efficacia di nuovi protocolli che utilizzavano busulfano/VP16 in pazienti con LLNA sottoposti a BMT autologo. I risultati, piuttosto incoraggianti, hanno mostrato il 56% di sopravvivenza libera da malattia in tutti i pazienti (Tab. 1).

#### BMT ALLOGENICO PER LEUCEMIA LINFATICA ACUTA

A) Risultati nella malattia avanzata (> CR2):

1) I pazienti con malattia avanzata hanno una sopravvivenza libera da malattia di circa il 15%. Pazienti pediatrici hanno una sopravvivenza maggiore rispetto agli adulti.

B) Risultati in CR2

1) Tali pazienti raggiungono una sopravvivenza libera da malattia del 30-45%. Utilizzando FTBI/VP16 si ottiene una risposta del 56%.

C) Risultati in CR1

1) Con gli attuali protocolli chemioterapici i pazienti affetti da LLA raggiungono un'alta percentuale di remissione. Esiste, tuttavia, un sottogruppo di pazienti con fattori prognostici negativi che hanno

una bassa percentuale di risposta. Ad esempio i pazienti con un alto numero di WBC (> 25000), di età superiore ai 30 anni, con alcune anomalie cromosomiche [t (4; 11), t (8; 14) o t (9; 22)], fenotipo null cell. In questi casi le probabilità di remissione sono solo del 18-22%.

2) Il BMT in tali pazienti con alti fattori di rischio ottengono brillanti risultati con chemioterapia ad alte dosi seguite da BMT in CR1. Alcuni studi mostrano una sopravvivenza libera da malattia del 61% con una percentuale di recidiva del 10% in pazienti ad alto rischio trattati con BMT in CR1.

3) Un eccellente risultato è stato ottenuto in 32 bambini ad alto rischio: 84% di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni con il 3,5% di recidiva.

4) Il momento più opportuno per effettuare il BMT allogenico è uno degli aspetti che va considerato con estrema attenzione.

I pazienti in CR2 trattati con BMT allogenico presentano una risposta del 27-63% (percentuali maggiori vengono ottenute nei bambini). Risultati ancora migliori si ottengono in pazienti trattati in CR1 (40-71%). La maggior parte di questi pazienti viene, quindi, curata definitivamente.

La nostra esperienza suggerisce che il BMT deve essere preso in considerazione in CR1 in tutti i pazienti al di sotto dei 50 anni di età che presentano fattori prognostici negativi e che dispongono di donatore compatibile.

Risulta evidente che i pazienti affetti da LLA, ad alto rischio, hanno una elevata possibilità di guarigione (61%) solo utilizzando il BMT. Occorre, tuttavia, ricordare la diminuzione della morbidità e della mortalità a seguito delle complicanze durante BMT: GVHD,

polmonite interstiziale, infezione da citomegalovirus possono, oggi, essere prevenute o curate in maniera molto più efficace rispetto al recente passato (ciclosporina, ganciclovir).

In teoria il BMT potrebbe essere riservato ai pazienti con LLA sia in CR1, sia in CR2. Tuttavia i pazienti che raggiungono CR2 solitamente presentano un "performace status" piuttosto basso tale da impedire l'esecuzione del BMT.

Il ruolo definitivo del BMT come trattamento di elezione nei pazienti in CR1 rimane ancora da definire.

Questo richiederà studi prospettici nei quali verranno comparati i risultati ottenuti con il BMT in CR1 rispetto ai pazienti trattati con chemioterapia e successivamente BMT in CR2.

## ABMT NELLA LEUCEMIA LINFATICA ACUTA

1) I risultati riguardanti l'ABMT sono riportati nella tabella 3, dove sono specificate anche le varie tecniche di "purging" utilizzate. Si può notare l'alta percentuale di recidive, evidentemente dovute alla difficoltà di eliminare completamente le cellule leucemiche attraverso le attuali tecniche di "purging" oggi disponibili.

## PROSPETTIVE

Lo scopo della maggior parte degli studi è quello di aumentare l'efficacia del BMT e di diminuire la quota delle recidive.

Ciò sarà reso possibile tramite l'approfondimento dei seguenti aspetti:

Tab. 3 – Autologous Bone Marrow Transplantation For Acute Lymphoblastic Leukemia

Author	n	CR	Purging	% DFS	median f/u
Ritz (1982)	4	CR2	MoAb+C'	50	2yrs
Ramsay (1985)	23	≥ CR2	MoAb+C'	25	21 mo
Kersey (1987)	45	≥ CR1	MoAb+C'	23	projected 4 yrs
Carella (1988)	7	CR1	ASTA-Z	0	
	5	≥ CR2	ASTA-Z	20	one alive 3 years
Simonsson (1989)	21	CR1	MoAb+C'	65	18 mo
	32	≥ CR2	MoAb+C'	32	18 mo
Preijers (1989)	7	CR1	Ricin	28	actual 3 yrs
Sallan (1989)	44 (children)	≥ CR2	MoAb+C'	29	projected 5 yrs



- induzione della "graft versus leukemia effect";
- utilizzazione delle citochine nel trattamento della malattia minima residua;
- utilizzazione di anticorpi monoclonali radiomarcati per prevenire e trattare la GVHD;
- utilizzazione di vaccini antitumorali;
- nuovi protocolli di condizionamento;
- isolamento delle cellule staminali;
- utilizzazione dei fattori di crescita per diminuire la morbidità.

**Riassunto.** – Gli Autori presentano una review della letteratura più aggiornata riguardante il ricorso al trapianto di midollo osseo allogenico ed autologo nelle leucemie acute.

**Résumé.** – Les Auteurs présentent une revue de la littérature plus ajournée quant à l'usage de la transplantation de moelle osseuse allogène et autologue dans les leucémies aiguës.

**Summary.** – The Authors describe the use of allogenic and/or autologous bone marrow transplantation in the acute leukemia.

They underline the vantages of that therapy during the first remission of the disease.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Thomas E.: «Marrow transplantation for malignant diseases». *J. Clin. Oncol.*, 1: p. 517, 1983;
- 2) Thomas ED B.C., Banaji M. et al.: «One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogenic marrow transplantation». *Blood*, 49: p. 511-533, 1977;
- 3) Forman SJ S.G., Nademanee A.P., et al.: «Allogenic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia». *J. Clin. Oncol.*, 9: p. 1570-1574, 1991;
- 4) Copelan EA B.J., Thompson J.M., Crilley P., Szer J., Klein J.P., Kapoor N., Avalos B.R., Cunningham I., Atkinson K., Downs K., Harmon G.S., Daly M.B., Brodsky I., Bulova S.I. and Tutschka P.J.: «Treatment for acute myelocytic leukemia with allogenic bone marrow transplantation following preparation with BuCy2». *Blood*, 78: p. 838-843, 1991;
- 5) Blume KG F.S., Krance R.A., Henke M., Findley D.O., and Hill L.R.: «Bone marrow transplantation for acute leukemia». *Hematology and Blood Transfusion*, 29: p. 39-41, 1985;
- 6) Reiffers J G.M., Maraninchi D. et al.: «Comparison of allogenic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission: A prospective controlled trial». *Brit. J. Haemat.*, 72: p. 57-63, 1989;

# REGIMI CITORIDUTTIVI AD ALTE DOSI DI ETOPOSIDE E TRAPIANTO DI MIDOLLO AUTOLOGO NEL LINFOMA DI HODGKIN E NON HODGKIN

## DATI PRELIMINARI

Cap.me. Roberto Rossetti\*

Col.me. Vito Contreas\*

Dottorressa Fiammetta Fè\*\*

Magg.me. Sandro Salciccia\*\*

Col.me. Franco Condò\*\*

Le strategie per la terapia intensiva ed il trapianto di midollo autologo (ABMT) dei pazienti affetti da linfoma presso l'Università di Stanford sono state ideate sulla base dell'esperienza nel trattamento del linfoma di Hodgkin (HD) e dello specifico sottotipo istologico dei linfomi non Hodgkin (NHL) in accordo con un eventuale trattamento precedente ed alla condizione pre-trapianto. Si decise di determinare un'iniziale citoriduzione con chemioterapia convenzionale tenendo conto del fatto che la principale causa di insuccesso del trapianto è da ascrivere alla recidiva di malattia.

Ai pazienti fu somministrata dapprima chemioterapia convenzionale, di solito due o tre cicli, per raggiungere una condizione di malattia minima. La scelta della chemioterapia convenzionale fu fatta privilegiando l'uso di farmaci non cross resistenti con un'eventuale chemioterapia somministrata precedentemente. La condizione di malattia minima residua fu definita come remissione completa o una riduzione >75% della iniziale massa bulky, o un singolo linfonodo (2 cm di diametro massimo orizzontale, o 10% o meno cellule midollari residue nel midollo. La radioterapia fu usata per iniziare il trattamento in caso di malattia bulky in pazienti selezionati o in sostituzione della chemioterapia in alcuni casi di malattia di Hodgkin. Il midollo dei pazienti con linfoma non Hodgkin è stato sottoposto ad un purging con un gruppo di anticorpi monoclonali e complemento di coniglio. Le cellule staminali periferiche

furono raccolte in ogni caso per fronteggiare un'eventuale emergenza.

In casi selezionati, le cellule staminali periferiche furono somministrate al giorno o per supplementare una raccolta di midollo insufficiente o in pazienti precedentemente irradiati in regione pelvica.

I pazienti furono trattati con un regime a una o due alte dosi di VP-16, basandosi sulla terapia precedente (fig. 1). Quei pazienti con una storia di irradiazione toracica superiore ai 20 Gy, o pelvica o con una raccolta inadeguata di cellule midollari ricevettero una combinazione di carmustina (BCNU) 15 mg/kg (o 450-550 mg/mq) al giorno -6, VP-16 60 mg/kg in dose singola il giorno -4, e ciclofosfamide (Cy) 100 mg/kg in dose singola al giorno -2. Circa i due terzi dei pazienti di questo gruppo parteciparono ad uno studio randomizzato a doppio cieco con Fattore di Crescita Stimolante le Colonie Monocito-

FTBI 120 cGy	FTBI 120 cGy	FTBI 120 cGy	FTBI 120 cGy	VP-16 60mg/kg	CY 100mg/kg	ABMT
x3	x2	x3	x2	x1	x1	
-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2
DAY						-1
						0

BCNU 15mg/kg	VP-16 60mg/kg	CY 100mg/kg	ABMT
x1	x1	x1	
-8	-7	-6	-5
DAY			-4
			-3
			-2
			-1
			0

Fig. 1 – High dose VP-16 ablative regimens.

(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.



Macrofagiche (GM-CSF) vs placebo nel periodo immediatamente seguente il trapianto.

Settantasette pazienti furono trapiantati tra il dicembre 1987 ed il marzo 1990 (tab. 1). La mediana del follow up fu di circa 8 mesi. Cinquantasette pazienti sono attualmente in vita e liberi da malattia. Quattordici pazienti hanno sviluppato una recidiva di linfoma: 8 di questi sono ancora in vita e 6 sono deceduti. Si sono verificate 6 morti dovute al trapianto. Le cause di mortalità collegata al trattamento includono due casi di malattia veno-occlusiva, un caso di polmonite interstiziale, un caso di sepsi micotica e due casi di citopenia tardiva (probabilmente correlati ad una coesistente malattia virale).

Quattro morti per tossicità si verificarono in pazienti con HD e due in NHL. Tutti i 6 decessi legati alla procedura del trapianto si sono verificati in pazienti preparati con BCNU/VP-16/CY.

Table 1 – Patient characteristics

Category	N	%
Total	77	100
FTBI/VP-16/CY	28	36
BCNU/VP-16/CY	49	64
Hodgkin's disease	37	48
Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)	40	52
Participants in "favorable" trials*	45	48
Hodgkin's disease	18	23
Intermediate/high grade NHL	22	29
Low grade NHL	5	6

\* See text for description

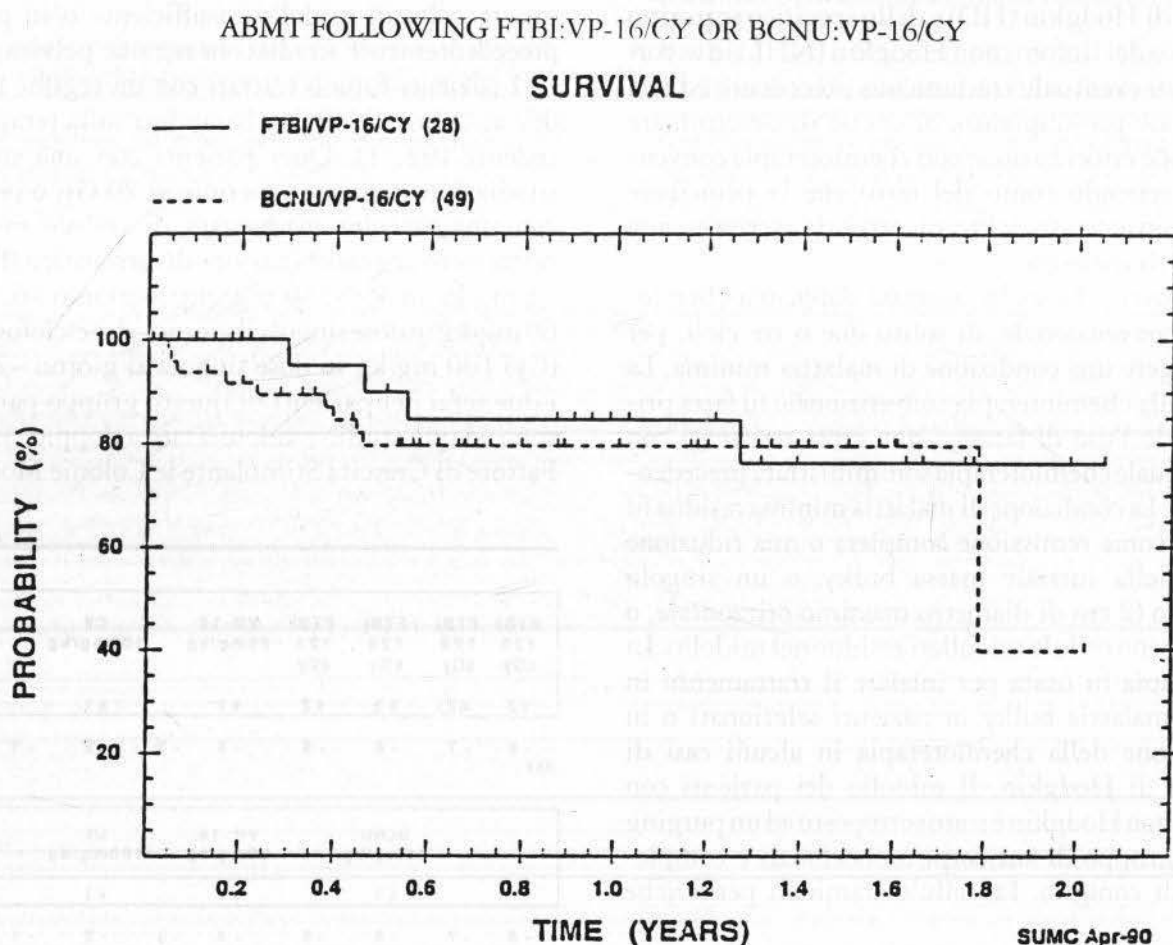


Fig. 2 – Actuarial survival and freedom from progression in 77 patients according to ablative regimen: FTBI/VP-16/CY (28 patients) or BCNU/VP-16/CY (49 patients).

## FREEDOM FROM PROGRESSION

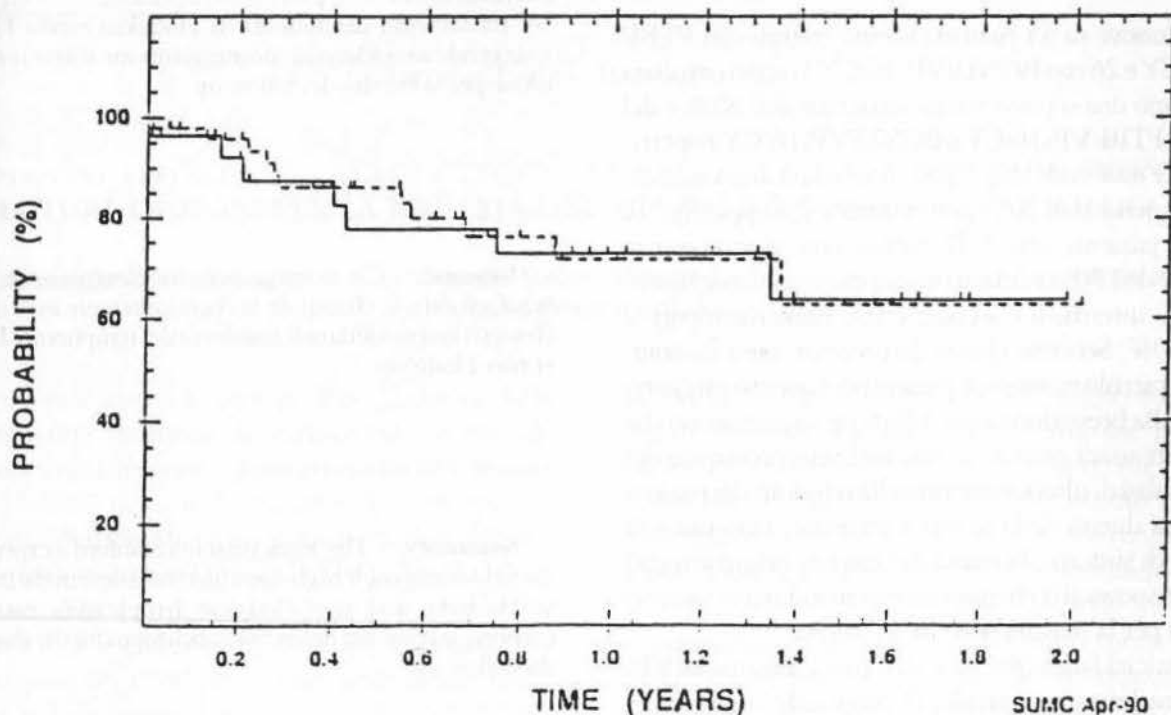


Fig. 3 – Actuarial survival and freedom from progression in 45 “favorable” patients according to ablative regimen: FTBI/VP-16/CY (19 patients) or BCNU/VP-16/CY (26 patients).

Le caratteristiche dei 77 pazienti trapiantati sono descritte nella tab. 1. Ventotto pazienti ricevettero FTBI/VP-16/CY e 49 BCNU/VP-16/CY. Questi numeri riflettono il fatto che la maggior parte dei pazienti affetti da HD e alcuni da NHL furono trattati prima con radioterapia. Le sopravvivenze attuariali ad un anno sono molto simili: 85% per FTBI/VP-16/CY e 79% per BCNU/VP-16/CY (fig. 2). I dati relativi a mancata progressione di malattia ad un anno sono pari al 73% per FTBI/VP-16/CY e del 72% per BCNU/VP-16/CY. Quaranta autotrapianti sono stati eseguiti in pazienti con NHL e 37 con HD. La sopravvivenza attesa ad un anno è dell'80% per i due gruppi. La mancata progressione ad un anno è del 70% per i NHL e del 75% per gli HD.

Quarantacinque (58%) di questi pazienti entrarono in un trial prospettico a braccio singolo riservato a candidati con prognosi favorevole che presentavano i seguenti criteri di eleggibilità: 1) una curabilità inferiore al 25% con i trattamenti convenzionali nell'esperienza di Stanford; 2) successo nel raggiungimento di uno stato di malattia minima residua con la terapia convenzionale;

3) limitata terapia precedente. I 18 pazienti affetti da HD erano resistenti al trattamento chemioterapico precedente o ebbero una recidiva di malattia dopo precedenti trattamenti chemioterapici. I 21 pazienti con NHL intermediate grade erano resistenti o ebbero una recidiva di malattia dopo regimi chemioterapici precedenti o una trasformazione istologica da una forma di linfoma a basso grado. Un paziente fu considerato ad alto rischio in prima remissione. Egli aveva un linfoma diffuso a piccole cellule non clivate (Burkitt) che si presentava allo stato IV di malattia con interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) e midollare e un elevato LDH. Cinque altri pazienti ricevettero un regime preparatorio con FTBI/VP-16/CY con ABMT come parte di uno studio sui linfomi follicolari a basso grado. Il protocollo comprende pazienti con meno di 50 anni precedentemente non trattati con linfoma follicolare a piccole cellule clivate o con istologia follicolare mista in stadio avanzato. La terapia iniziale fu considerata necessaria per questi pazienti e si vide progressione del tumore se si ritardava l'inizio della stessa. Come per gli altri protocolli, questi pazienti dovevano soddisfare i criteri per una remissione



completa o per una condizione di malattia minima residua.

Diciannove su 45 pazienti furono trattati con FTBI/VP-16/CY e 26 con BCNU/VP-16/CY. I recenti risultati dimostrano una sopravvivenza attuariale dell'85% e del 77% per FTBI/VP-16/CY e BCNU/VP-16/CY rispettivamente e una mancata progressione ad un anno approssimativamente dell'80% per entrambi i gruppi (fig. 3).

I 18 pazienti con HD hanno una sopravvivenza attuariale dell'80% e una mancata progressione del 90%. Per NHL intermedi e ad alto grado rispettivamente il 70% e 60%. Sebbene questi dati recenti siano incoraggianti, il piccolo numero di pazienti di ciascuna categoria insieme alla breve durata del follow up suggeriscono che deve essere usata grande cautela nell'interpretazione dei dati. L'analisi di ulteriori fattori nella selezione dei pazienti come la durata della prima remissione, l'assenza o la presenza di sintomi, la massa del tumore originario così come la risposta alla chemioterapia citoreduttiva saranno necessari per la maturazione dello studio.

La tossicità fatale (8%) che si ha con le alte dosi di VP-16 è considerata accettabile. Il potenziale curativo del trattamento necessita di un più lungo follow up e di un numero adeguato di pazienti per attribuire ai dati un significativo potenziale prognostico. Con l'uso precoce del BMT, specialmente tra i pazienti con linfoma a basso grado e HD, si dovrà studiare ulteriormente la qualità della vita e l'opportunità di somministrare terapia palliativa sul territorio di un'eventuale recidiva post-trapianto.

**Riassunto.** — Il lavoro presenta l'esperienza maturata a Stanford nel campo della chemioterapia ad alte dosi di etoposide nel trattamento dei linfomi di Hodgkin e non Hodgkin, giungendo a conclusioni incoraggianti ma tuttavia non definitive per la brevità del follow up.

**Résumé.** — Cet ouvrage présente l'expérience mûrie à Stanford dans le champ de la chimiothérapie avec des doses élevées d'etoposide dans le traitement des lymphomes Hodgkin et non-Hodgkin.

**Summary.** — The work presents Stanford's experience in the field of etoposide high dose chemotherapy in the treatment of Hodgkin and non Hodgkin lymphomas, carrying to encouraging but not definitive conclusions for the shortness of the follow up.

*N.B.* — Nel presente lavoro non vengono riportate voci bibliografiche essendo stato scritto sulla base dell'esperienza fatta da uno degli Autori presso il "Centro trapianti di midollo osseo" dello Stanford University di Palo Alto, USA.

## TRAPIANTO ALLOGENICO DI MIDOLLO OSSEO NELLA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA E FUTURE OPZIONI PER LA RIUSCITA DEL TRAPIANTO DI MIDOLLO AUTOLOGO

Cap.me. Roberto Rossetti\*

S.Ten.me. Mauro Mezzabotta\*

Magg.me. Sandro Salciccia\*\*

Col.me. Franco Condò\*\*

La leucemia mieloide cronica (foto 1) deriva dalla trasformazione maligna di una cellula staminale emopoietica multipotente. Questa malattia rappresenta circa il 15-20% di tutte le leucemie. La presenza del cromosoma Philadelphia è un potente marker diagnostico di questa malattia (1).

L'anormalità cromosomica è una traslocazione bilanciata tra i cromosomi 9 e 22 e risulta nel trasferimento del c-abl proto-oncogene che normalmente è sul cromosoma 9 nella breakpoint cluster region (bcr), sul cromosoma 22. Approssimativamente l'85% dei pazienti ha l'evidenza citogenetica della traslocazione cromosomica t(9; 22) ed il rimanente 10-15% ha l'evidenza molecolare di questo riarrangiamento. Il risultato di questa traslocazione è l'espressione di una tirosina chinasi dalla fusione bcr/abl, con un P.M. di 210000 dalton.

Alcuni studi hanno dimostrato il ruolo cardine di questa traslocazione nella patogenesi della LMC. Questo comprende la frequenza con la quale è stata trovata questa traslocazione nei pazienti con LMC, così come l'osservazione che il cromosoma Philadelphia non è stato mai trovato in individui normali. Studi recenti in sistemi cellulari murini hanno dimostrato che il trasferimento ad opera di un retrovirus di sequenze chimeriche in tessuti murini determina una malattia molto simile alla LMC.

Clinicamente, i pazienti con una storia di LMC di due-quattro anni andavano incontro ad una accelerazione della malattia sviluppando in ultimo una crisi blastica che è generalmente refrattaria al trattamento. La cellula dalla quale scaturisce una LMC è controversa. Il dato clinico che la crisi blastica di una LMC può essere tanto

di fenotipo mieloide che linfoide suggerisce che la malattia origina da una cellula staminale primitiva capace di una differenziazione multipotente. Usando frammenti di restrizione, l'enzima glucosio 6 fosfato deidrogenasi (6GPD) e studi di riarrangiamento molecolare, è stato trovato che le cellule mieloidi, eritroidi e linfoidi B sono tutte derivate dal clone maligno. Il coinvolgimento delle cellule T è stato controverso in molti studi non confermandolo in questa entità nosologica, comunque, questo è stato provato recentemente. Clinicamente crisi blastiche di cellule T sono molto rare.

Il trattamento dei pazienti con LMC prevede l'uso di una chemioterapia standard con Busulfano o Idrossiurea, interferone (Fig. 1) o trapianto di midollo osseo (2).

L'uso della chemioterapia ha dato risposte ematologiche ma non ha influito sulla sopravvivenza.

La terapia con interferone ha determinato un'alta quota di risposte ematologiche con un dato che dimostra

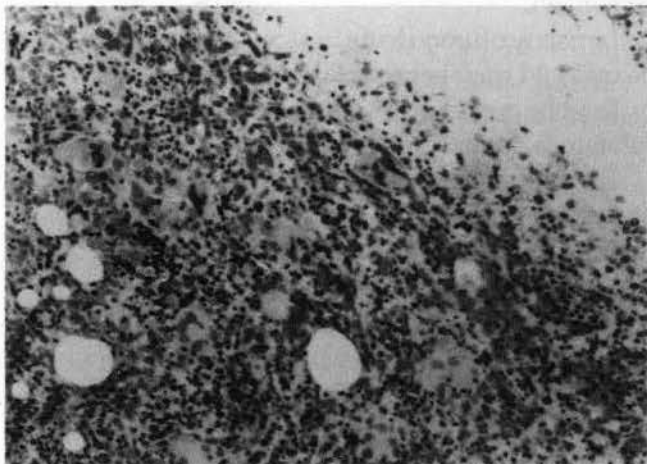


Foto 1 - Trapianto allogenico di midollo osseo nella leucemia mieloide cronica.

(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.



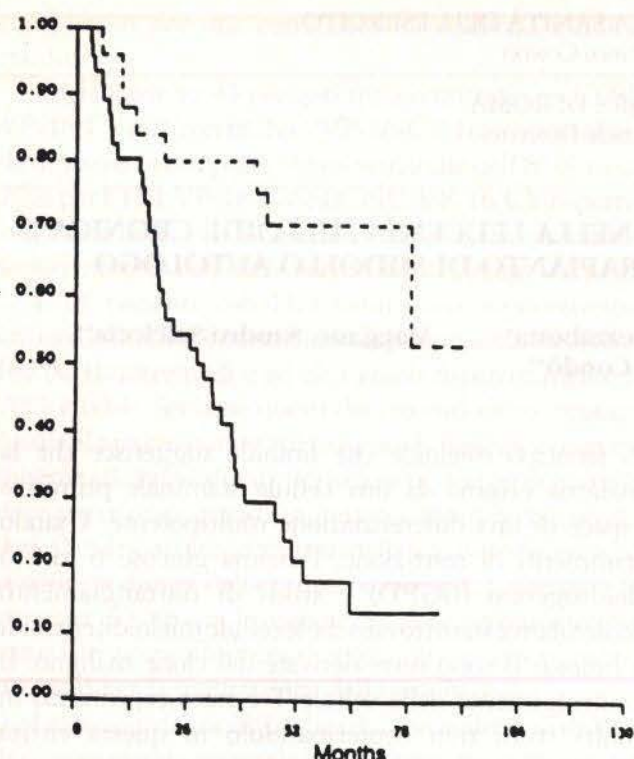


Fig. 1 – Survival of patients treated with interferon-gamma based upon cytogenetic response (13).

una risposta ematologica ottenuta nel 73% dei pazienti. Una più piccola frazione ebbe una risposta citogenetica, il 19% completa il 7% parziale.

Fu interessante constatare che quei pazienti che ebbero una risposta citogenetica completa ottennero una sopravvivenza più lunga del gruppo dei non responsivi.

Le risposte furono lente in alcuni pazienti richiedendo quasi 24 mesi per essere dimostrate.

Sarebbe necessario un follow-up a lungo termine per valutare la durata di queste risposte.

È interessante che usando la più sensibile Polimerase Chain Reaction (PCR), tutti i pazienti ancora hanno trascritti rintracciabili bcr/abl nonostante una risposta citogenetica.

#### TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO (foto 2, 3)

Il trapianto di midollo osseo allogenico è stato una modalità di trattamento efficace per i pazienti con LMC che abbiano avuto donatori compatibili (Fig. 2).



Foto 2 – Trapianto allogenico di midollo osseo nella leucemia mieloide cronica.

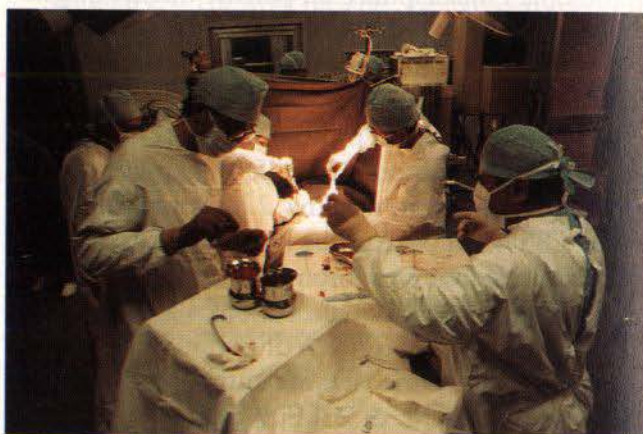


Foto 3 – Trapianto allogenico di midollo osseo nella leucemia mieloide cronica.

Approssimativamente il 30-40% dei pazienti ha donatori HLA, A, B e DR compatibili.

In uno studio che utilizzava una irradiazione frazionata total body e ciclofosfamide approssimativamente il 55-60% dei pazienti trapiantati in fase cronica sono sopravvissuti a lungo termine ed hanno visto presumibilmente curata la loro malattia.

Minori risultati sono stati conseguiti in quei pazienti in fase accelerata di malattia o in crisi blastica con solo il 20% di sopravvissuti a lungo termine.

Risultati simili sono stati ottenuti usando una varietà di differenti regimi preparativi compilati dall'International Bone Marrow Transplant Registry. I pazienti più giovani ebbero una migliore prognosi, comunque i pazienti di età compresa tra i 20 ed i 50 anni ebbero



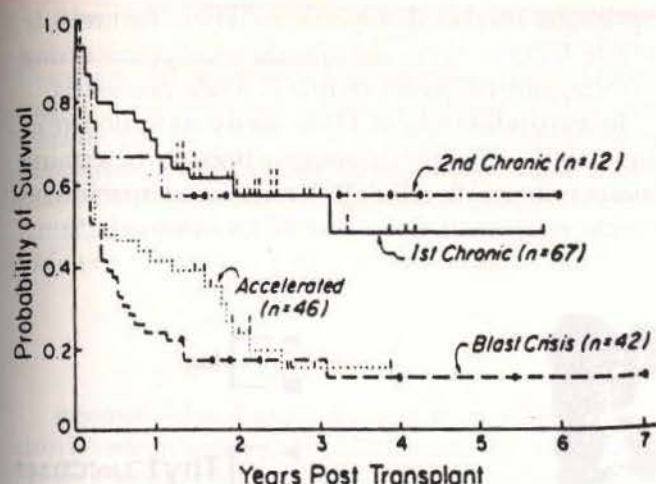


Fig. 2 – Probability of survival of CML patients transplanted with HLA matched sibling donors.

risultati paragonabili. Per queste osservazioni e miglioramenti nella terapia di supporto, sta aumentando il range di età per il BMT. A Stanford gruppi selezionati di pazienti sopra i 60 anni saranno avviati al trapianto di midollo allogenico.

Le esperienze combinate della Stanford University e della City of Hope Medical Center è mostrata in figura 3. In questa esperienza i pazienti con LMC in fase cronica furono preparati con FTBI e VP 16, seguiti dalla infusione di midollo osseo HLA compatibile. Il 71% dei pazienti sono risultati liberi da malattia in un follow up di 4-5 anni. Solo il 9% dei pazienti ha avuto una recidiva. A Stanford questi pazienti sono stati monitorizzati con la PCR e tutti

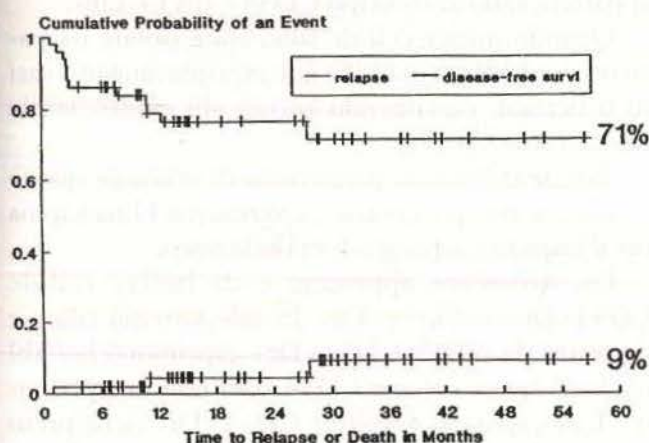


Fig. 3 – Time to Relapse or Death in Months.

i pazienti a distanza di 6 mesi dal trapianto sono risultati PCR negativi. Uno studio randomizzato che confronta FTBI/Ciclofosfamide contro FTBI/VP 16 è tuttora in corso.

Come discusso altrove circa il 60-70% dei pazienti con LMC per i quali potrebbe essere appropriato un trapianto di midollo non hanno donatori HLA compatibili. Altre opzioni includono l'uso di donatori compatibili mis-matched e matched unrelated donor transplants. Questi ultimi trapianti sono stati studiati ed un singolo antigene differente sembra essere tollerato. In questi trapianti è stata trovata una più alta incidenza di graft versus host disease (GVHD) ma la sopravvivenza sembra essere simile ai trapianti da donatore consanguineo compatibile.

Ulteriori differenze per loci HLA sono associati con un alto numero di severe GVHD e sono generalmente non consigliati.

I trapianti da donatore compatibile non consanguineo sono eseguiti in numero sempre maggiore nei pazienti con LMC.

## TRAPIANTO DI MIDOLLO AUTOLOGO

L'uso del trapianto di midollo autologo è stato applicato con successo ad un gran numero di malattie maligne. Il vantaggio dell'ABMT risiede nel fatto che tutti i pazienti hanno potenziali donatori, cioè loro stessi. Per questo non c'è GVHD ed è rara la polmonite interstiziale da CMV. Quindi è più bassa la mortalità correlata al trapianto, circa il 7-10% ed i pazienti più anziani possono essere presi in considerazione per il BMT.

La maggiore preoccupazione è la possibilità che cellule di tumore possano essere reinfuse durante la procedura di trapianto aumentando il numero delle recidive.

Il purging del midollo è stato sviluppato per un gran numero di malattie ed è attualmente ancora allo studio (3).

È controverso il fatto se siano isolabili cellule progenitrici emopoietiche da pazienti affetti da LMC. Come è stato già discusso rimane incerta la cellula dalla quale la malattia prende origine. La presenza di cellule progenitrici emopoietiche normali nel midollo di pazienti affetti da LMC è stata provata da numerosi studi, ma, in maniera ancor più convincente da colture di midollo osseo a lungo termine



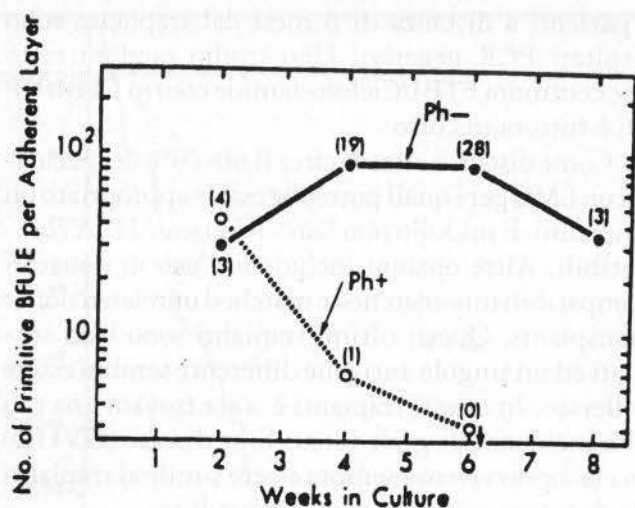


Fig. 4 – Absolute numbers of Philadelphia chromosome-negative positive primitive BFU-E present in long-term cultures of a CML patient (17)/

(LTBMC). In questi studi è stato dimostrato che dopo alcune settimane il clone Ph+ scompare mentre il clone Ph- persiste (Fig. 4).

Questo ha portato ad un trial clinico messo a punto a Vancouver dove il midollo osseo è stato seminato e coltivato per 10 giorni. Il paziente è stato quindi preparato e gli è stato reinfuso il midollo precedentemente posto in coltura.

In questi pazienti la ricostituzione midollare è avvenuta con elementi Ph-, comunque dati sulla sopravvivenza a lungo termine ancora non sono disponibili.

Un altro approccio per isolare cellule staminali emopoietiche normali da pazienti con LMC è stato di isolare cellule staminali immature e verificare se queste cellule avessero il cromosoma Philadelphia o esprimessero trascritti chimerici bcr/abl. L'isolamento di cellule staminali emopoietiche da pazienti con LMC è stato difficoltoso per la mancanza di metodiche definitive che possano essere utilizzate per individuare le cellule più primitive. Nel topo sono stati fatti importanti progressi usando metodiche in vitro ed in vivo ottenendo la ricostituzione del midollo di un animale letalmente irradiato con sole 50 cellule. Sono stati fatti progressi nell'isolamento di cellule staminali emopoietiche usando metodiche in vitro ed in vivo con modelli murini in grado di consentire l'attecchimento di cellule umane. Usando questo approccio è risultato chiaro che le cellule staminali

esprimono marker di superficie CD34. Tuttavia, le cellule CD34+ sono abbastanza eterogenee e una sottofrazione di queste cellule si rende necessaria.

In uno studio, cellule CD34+ sono state frazionate in thy1+ thy1- così come in lineage- e lineage+ (il termine lineage è riferito alle cellule B, T, mieloidi ed eritroidi che esprimono markers tipici di cellule committed) (5).

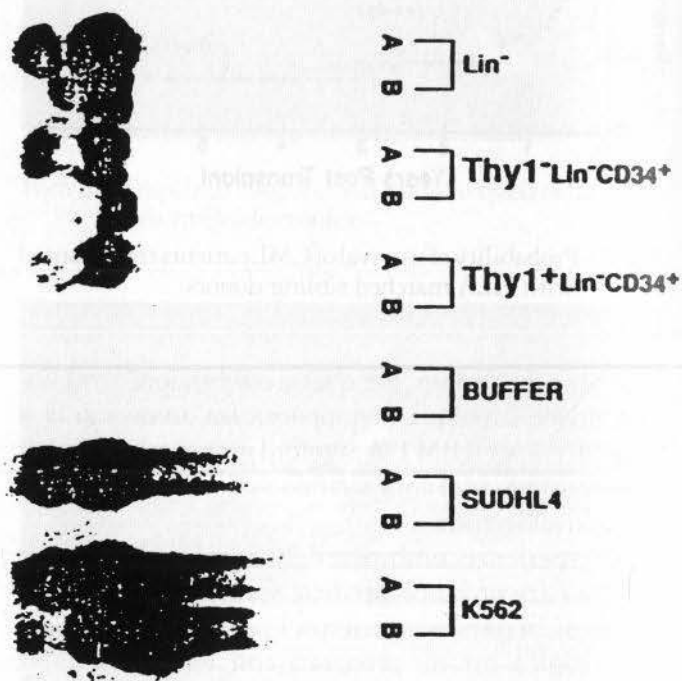


Fig. 5 – Subfractionation of CML bone marrow and assay of bcr/abl expression by PCR.

Le cellule con la maggiore attività staminale appartenevano al fenotipo CD34+ thy1+ Lin-.

Quando queste cellule sono state isolate da pazienti con LMC, si notò che non esprimevano in 5 casi su 6 bcr/abl, esprimendo ancora abl evidenziabile solo con la PCR (Fig. 5).

Tali considerazioni permettono di utilizzare queste cellule che non presentano il cromosoma Philadelphia per il trapianto autologo di midollo osseo.

Un differente approccio è di isolare cellule CD34+Dr+ e CD34+Dr-. In tale sistema colonie derivanti da cellule CD34+Dr+ esprimono bcr/abl laddove invece colonie CD34+Dr- non lo esprimono. L'uso, quindi, di cellule CD34+Dr- viene preso in considerazione come un nuovo approccio per l'ABMT in pazienti con LMC.

**Riassunto.** — Gli Autori descrivono gli eccellenti progressi nello studio della patogenesi e del trattamento della LMC. I vantaggi dell'interferon nel trattamento a lungo termine sono in via di definizione. Allo stato attuale il BMT offre speranze solo per i pazienti con donatori genotipicamente compatibili. L'ABMT alla luce degli studi sulle cellule staminali CD34 Dr presenta nuove ed interessanti prospettive per il trattamento della LMC e delle altre malattie ematologiche maligne.

**Résumé.** — Les Auteurs décrivent les excellents progrès dans l'étude de la pathogénie et du traitement de la LMC. On est sur le point de définir les avantages de l'interféron dans le traitement à long terme. Actuellement la transplantation de moelle osseuse présente des espérances seulement pour des patients avec des donneurs compatibles.

**Summary.** — Excellent progress is being made in the understanding of the pathogenesis and treatment of cml. The long term benefits of interferon treatment are under study. Refinement of allogenic BMT offers hope for those patients with matched sibling donors. In those patients without sibling donors, MUD Transplants can be pursued and improvements in matching and management of GVHD are likely to result in improved outcome. Approaches to autologous BMT are currently under study and will likely provide important biologic insights, as well as avenues of treatment for patients with CML and other types of hemato-lymphoid malignancies.

N.B.: Nel presente lavoro non vengono riportate voci bibliografiche essendo stato scritto sulla base dell'esperienza fatta da uno degli Autori presso il "Centro trapianti di midollo osseo" della Stanford University di Palo Alto, USA.



## TRAPIANTO AUTOLOGO DI MIDOLLO OSSEO NEI LINFOMI NON-HODGKIN

**Cap.me. Roberto Rossetti\*   Dott. Fabrizio Franchi\*\*\*   Ten. Col.me. Alessandro Forbidussi\*\*  
Col.me Franco Condò\*\***

### SELEZIONE DEL PAZIENTE/SCELTA DEL MOMENTO DEL TRAPIANTO

Il trapianto di midollo autologo (ABMT) è stato usato molto nei pazienti con linfomi a grado intermedio ed alto di malignità recidivati o refrattari alla terapia, per la loro scarsa prognosi.

L'alta incidenza di recidive in pazienti previamente non trattati con scarsi fattori di prognosi favorevole ha incoraggiato alcuni studiosi ad usare terapia ad alte dosi e ABMT come consolidamento alla terapia primaria convenzionale.

Il BMT di consolidamento è attualmente allo studio nei seguenti sottotipi istologici: linfoma linfoblastico, linfoma diffuso a piccole cellule non clivate (Burkitt/non Burkitt) e diffuso a grandi cellule e a cellularità mista (1).

Mentre c'è scarsa esperienza con le forme più indolenti, nei linfomi a basso grado alcuni gruppi hanno impiegato terapia ad alte dosi e BMT in seconda o seguente remissione. Si sta anche studiando il ruolo di questa modalità di trattamento come consolidamento alla terapia primaria convenzionale. I miglioramenti che potranno essere fatti nel prossimo futuro sono potenzialmente nella direzione della selezione del paziente e della scelta del momento del trapianto.

### CONDIZIONAMENTO IDEALE (Fig. 1)

I regimi di condizionamento più impiegati sono la ciclofosfamide ad alte dosi e l'irradiazione total body (TBI) o combinazioni di chemioterapia ad alte dosi. Altre strategie includono l'uso di farmaci addizionali

come l'etoposide assieme alla ciclofosfamide/TBI, il "doppio trapianto" o lo sviluppo di nuovi regimi chemioterapici. I programmi di studio attuali stanno tentando di definire il numero di recidive e la tossicità associata con particolari trattamenti (2).

### FONTE/MANIPOLAZIONE DELLE CELLULE EMOPOIETICHE

L'ABMT è stato preferito ai trapianti allogenici nei linfomi maligni da alcuni perché così non c'è la necessità di un donatore, c'è meno tossicità acuta e, in contrasto con alcune leucemie, non si ha infiltrazione macroscopica del midollo da parte delle cellule maligne nella maggior parte dei pazienti. Dati recenti hanno evidenziato una graft-versus-lymphoma che rappresenta un vantaggio per gli autotrapianti. Per la ricostituzione midollare sono state usate con successo le cellule staminali periferiche ottenute da aferesi multiple. Sebbene sia discutibile se questa manovra eviti la contaminazione da parte del tumore nei casi di infiltrazione midollare, consente tuttavia la raccolta di un numero adeguato di progenitori nei pazienti nei quali non si può sfruttare il midollo pelvico a causa di una precedente radioterapia. Attualmente si hanno a disposizione dati sufficienti per valutare se il prelievo da fonti diverse produca differenti risultati terapeutici.

In molti centri è stata utilizzata la manipolazione in vitro del midollo con terapia citotossica o anticorpi monoclonali diretti contro gli antigeni linfocitari. Il valore di queste manovre dovrebbe essere studiato in trial controllati; comunque, uno studio definitivo richiede la scelta del momento più opportuno per il trapianto ed un regime ottimale ablativo che sia in grado di eliminare le cellule linfomatose dell'ospite.

(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.

(\*\*\*) III<sup>a</sup> Clinica Medica - Policlinico Umberto I<sup>o</sup>

PATIENT SELECTION/ OPTIMAL TIMING	OPTIMAL CONDITIONING	SOURCE/MANIPULATION OF STEM CELLS	PRE- AND POST- ABMT THERAPY
Primary treatment	<u>DRUGS:</u>	<u>SOURCE:</u>	<u>PRE</u>
Partial/Slow Responders	Busulfan	Bone Marrow	Radiation
Initial CR	Carboplatin	Peripheral blood	Chemotherapy cytoreduction
Sensitive/Resistant Relapse	Carmustine (BCNU)	"Primed"	
Untested relapse	Cyclophosphamide	Combined	<u>POST:</u>
End-stage	Cytosine arabinoside		Involved field irradiation
	Etoposide (VP16)	<u>MANIPULATION:</u>	Immunostimulatory
Histologic subtype	Ifosfamide	Monoclonal AB + C	
Prognostic features	Lomustine (CCNU)	Cytotoxic therapy	
	Melphalan		
	Thiotepa		
	Thioguanine		
	<u>RADIATION:</u>		
	Fractionated TBI		

Fig. 1

## RUOLO DELLA CHEMIOTERAPIA PRE E POST TRAPIANTO (Fig. 2)

La chemioterapia citoriduttiva precondizionamento è stata usata sia per ridurre la massa del tumore sia per selezionare i pazienti sensibili alla chemioterapia che quindi possano beneficiare della terapia ad alte dosi e dell'ABMT. Mentre un minimo precondizionamento è intuitivamente desiderabile, c'è una certa preoccupazione riguardo un'eventuale promozione di farmaco resistenza. La radioterapia involved field è stata somministrata dopo il trapianto per ridurre l'incidenza di recidive, la maggiore causa di fallimento del trapianto. La terapia immunostimolante è stata proposta per un uso post trapianto per mimare un effetto graft-versus-lymphoma.

## RISULTATI

I risultati del trattamento con chemioterapia ad alte dosi e ABMT dipende da multipli fattori che comprendono il sottotipo istopatologico, la condizione di remissione e la sensibilità alla chemioterapia. L'importanza dei fattori prima menzionati (scelta del momento, condizionamento ottimale, fonte e manipolazione delle cellule staminali e terapia di supporto) non è stata esaurientemente investigata. In un

ampio studio internazionale che interessava pazienti con linfoma recidivato o refrattario di grado intermedio ed alto, trattato in vario modo, non c'erano sopravvivenuti a lungo termine tra i pazienti che non avevano raggiunto una remissione completa, e la sopravvivenza libera da malattia a tre anni tra i pazienti resistenti alla chemioterapia al momento del trapianto fu solo del 14% paragonato al 36% del gruppo sensibile. La durata del follow up è un altro aspetto importante nell'interpretazione dei risultati dei trapianti nei linfomi. Nel 1987 l'esperienza del Dana-Farber riportò una sopravvivenza libera da malattia a due anni del 60% in 49 pazienti con linfomi non hodgkin recidivati, citoridotti ad uno stato di malattia minima residua con la terapia convenzionale e condizionati con ciclofosfamide/TBI. In seguito è stato pubblicato un più lungo follow up con altri 51 pazienti; la sopravvivenza libera da malattia a quattro anni è ora del 40%.

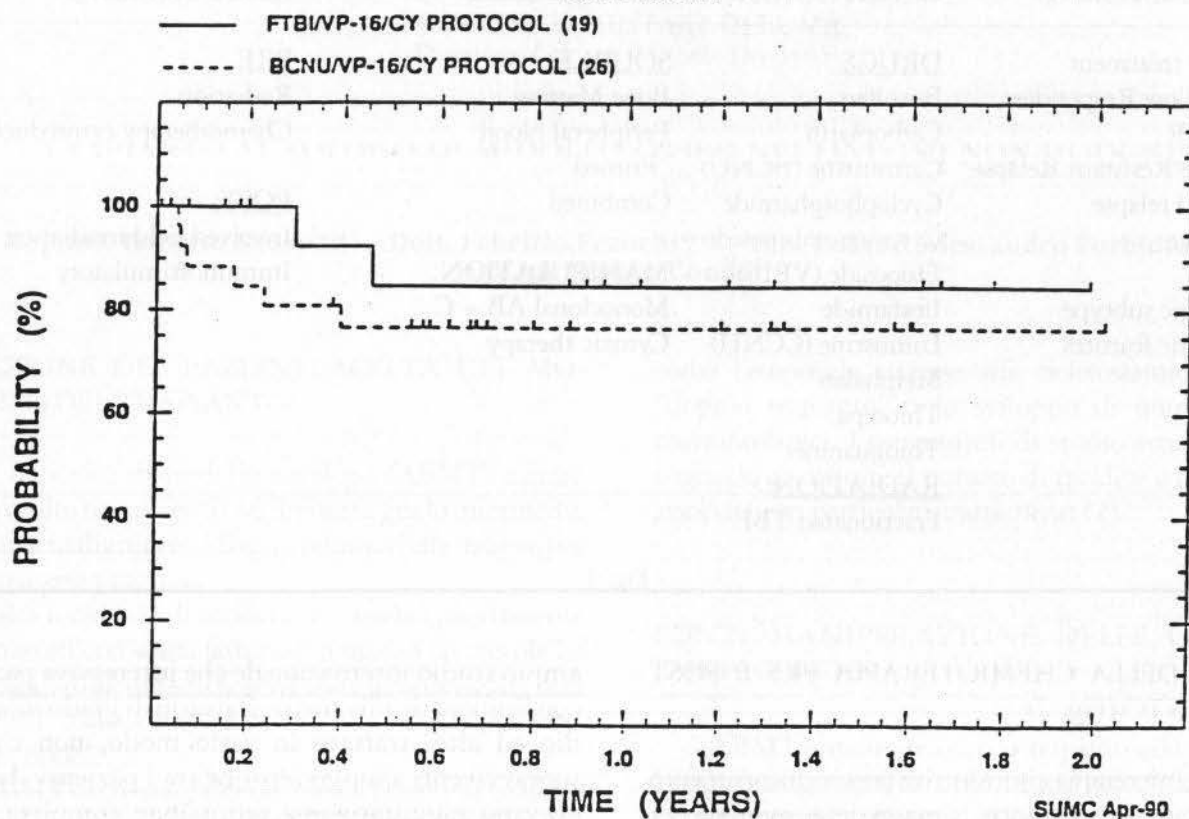
## CAUSE DI FALLIMENTO DEL TRAPIANTO

La maggiore causa di fallimento del trapianto è data dalla recidiva o dalla persistenza del linfoma dopo il trapianto. Le morti per tossicità ammontano a non più del 5-10% del totale dei pazienti trapiantati in prima o in seconda remissione (3) (Fig. 3-4).



ABMT PROTOCOLS  
ACCORDING TO PREPARATIVE REGIMEN

SURVIVAL



FREEDOM FROM PROGRESSION

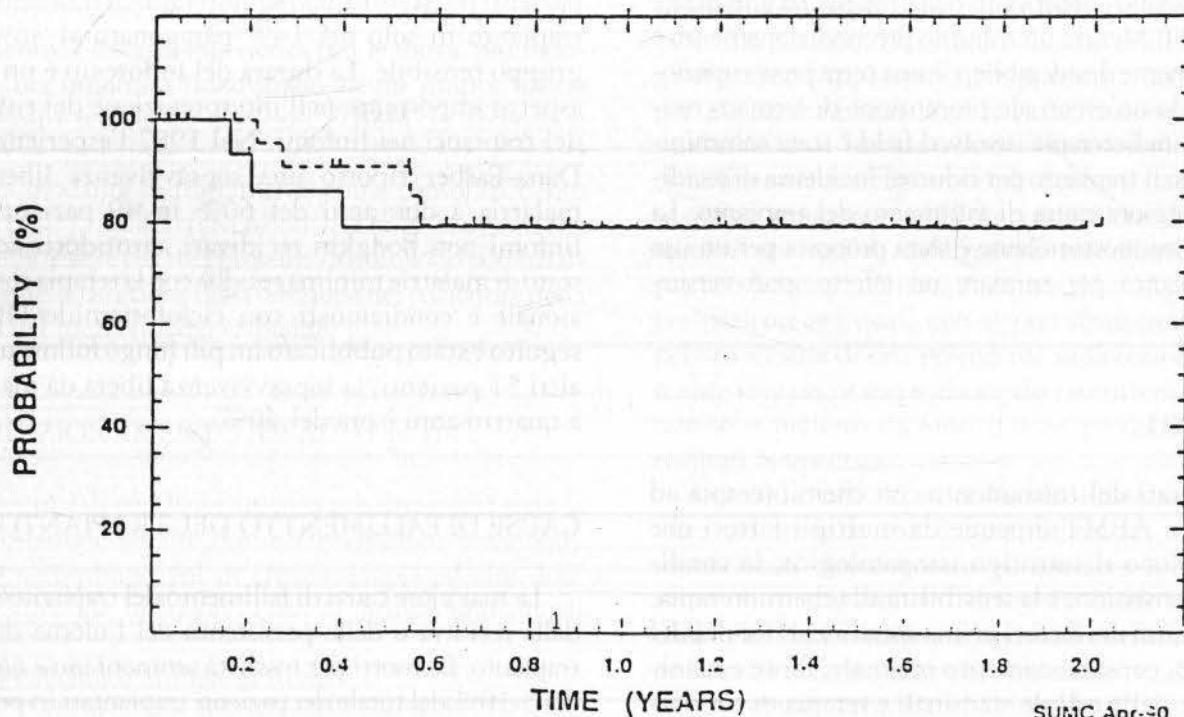


Fig.2



Fig. 3

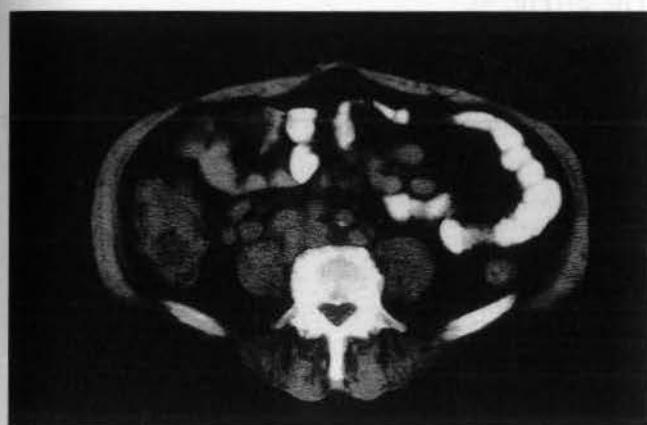


Fig. 4

## STRATEGIE PER MIGLIORARE I RISULTATI

La strategia più semplice potrebbe essere quella di spostare la chemioterapia ad alte dosi e l'ABMT al consolidamento di prima linea dei pazienti a scarsa prognosi. Un approccio potenzialmente competitivo è dato dalla possibilità di aumentare la dose grazie all'uso dei fattori di crescita e di terapia di supporto in questo gruppo di pazienti. Gli attuali regimi di condizionamento hanno raggiunto il limite della tossicità accettabile. Studi randomizzati sono stati necessari per stabilire la loro efficacia. Attualmente si sta valutando la possibilità di cimentare le cellule staminali con la chemioterapia o con i fattori di crescita o con entrambi, così come l'utilizzazione di cellule provenienti dal periferico assieme a quelle midollari. Alcune tecniche per selezionare le cellule staminali o gli altri precursori molto precoci stanno entrando in alcuni trial clinici. Questi metodi, se

si riveleranno utili, potrebbero sostituire la raccolta delle cellule svolta con gli attuali metodi e porre in discussione la manipolazione in vitro. Inoltre sono necessarie strategie creative per la terapia pre e/o post trapianto con l'obiettivo dell'ulteriore citoreduzione del linfoma. L'immunostimolazione con IL-2, ciclosporina ed altro è attualmente allo studio.

**Riassunto.** — Il trapianto autologo di midollo osseo, associato a chemioterapia ad alte dosi, è stato utilizzato nel trattamento dei LNH sin dal 1970.

Nel prossimo futuro, perché tale approccio terapeutico venga utilizzato sistematicamente nel trattamento di questa malattia, sono necessari ancora numerosi studi prospettici.

**Résumé.** — La transplantation autologue de moelle osseuse associée avec des doses élevées de chimiothérapie a été utilisée dans le traitement des LNH dès 1970.

Dans un avenir prochain, afin que telle thérapie soit utilisée systématiquement dans le traitement de cette maladie encore de nombreuses études perspectives sont nécessaires.

**Summary.** — High-dose chemotherapy, with the use of stored autologous bone marrow to rescue the patient from otherwise lethal hematologic toxicity, began to be used in significant numbers of patients with NHL in the late 1970s.

In the future, if the ABMT does become a valuable part of the treatment of this disease, then its utilization earlier in the disease will have to be examined.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Bierman P., Nademanee A., Schmidt G., O'Donnel M., Snyder D., Fahey J., Margolin K., Stein A., Parker P., Findley D., Lipsett J., Luk K., Blume K.G., Forman S.A.: «Bone marrow transplantation (BMT) for Hodgkin's disease (HD) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL) using total body irradiation (TBI), high-dose VP16 and high-dose cyclophosphamide: A phase I-II study». *Blood* 70 (Suppl. 1): 290a, abstract, 1987;
- 2) Sullivan K.M., Appelbaum F.R., Horning S.J., Rosenberg S.A., Thomas E.D.: «Selection of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma for bone marrow transplantation». *Int. J. Cell. Cloning*; 4, Suppl. 1: 94-106, 1986;
- 3) Takvorian T., Canellos G.P., Ritz J., Freedman A.S., Anderson K.C., Mauch P., Tarbell N., Coral F., Daley H., Yeap B. et al.: «Prolonged disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma with a poor prognosis». *N. Engl. J. Med.*: 316(24): 1499-505, 1987.



## TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO NEI LINFOMI DI HODGKIN

Cap.me. Roberto Rossetti\*

Dott. Fabrizio Franchi\*\*\*

Ten. Col.me. Alessandro Forbidussi\*\*

Col.me Franco Condo\*\*

Nonostante i continui progressi nel trattamento dei linfomi di Hodgkin con una chemioterapia primaria a 7 o 8 farmaci, i regimi di chemioterapia secondaria si sono in genere rivelati non efficaci nel salvataggio di pazienti per i quali fallì la chemioterapia primaria. Visto il successo della terapia mieloablativa e del trapianto di midollo osseo (BMT) (1) (Fig. 1) nel produrre remissioni durevoli, l'uso del BMT è diventato sempre più diffuso nei pazienti con Hodgkin resistenti alla chemioterapia primaria.



Fig. 1 Trapianto di m.o. nei linfomi di Hodgkin.

### LINEE GUIDA

Le linee guida essenziali che riguardano il BMT nei pazienti con Hodgkin comprendono la selezione del paziente, la citoriduzione (in vivo ed in vitro) e la riserva

di cellule staminali emopoietiche (HSC). La stimolazione dell'emopoiesi da parte dei fattori di stimolo è locale e potenzialmente influenza ciascuno dei punti suddetti (Fig. 2) (Fig. 3).

### SELEZIONE DEI PAZIENTI

Visti gli effetti favorevoli dei regimi terapeutici che prevedono l'uso del BMT in pazienti affetti da Hodgkin resistenti e la possibilità di applicare il trapianto di midollo autologo (ABMT) in pazienti con meno di 65 anni di età (circa 80% dei pazienti), l'obiettivo più importante da definire rimane l'identificazione di quei pazienti nei quali la procedura del BMT non è indicata. Di quei pazienti andati in progressione di malattia a seguito dell'uso di una chemioterapia primaria a 7 o 8 farmaci si crede che solo un gruppo rientri in quest'ultima categoria: quei pazienti che sono potenzialmente curabili con la radioterapia.

Per quanto riguarda la scelta del momento in cui intervenire con la procedura del trapianto, ci sono poche ragioni per non credere che il momento ideale sia subito dopo i primi segni di fallimento di un regime di chemioterapia primaria, o dopo il fallimento ad entrare in remissione completa o dopo una recidiva. La nostra esperienza dimostra che circa il 60% di questi pazienti può essere trattato con successo (2).

L'uso più precoce della procedura del trapianto (cioè dopo la prima remissione) espone quei pazienti che potrebbero essere curati con la chemioterapia convenzionale ai rischi connessi con il BMT, mentre l'uso troppo tardivo accresce la probabilità di trovarsi in presenza di cellule tumorali resistenti e rende massima la tossicità ematologica.

(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.

(\*\*\*) III<sup>a</sup> Clinica Medica - Policlinico Umberto I°.





Fig. 2 – Trapianto di m.o. nei linfomi di Hodgkin.

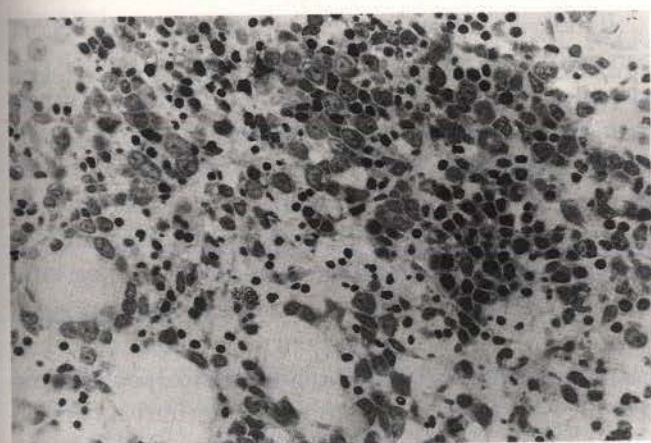


Fig. 3 – Trapianto di m.o. nei linfomi di Hodgkin.

## CITORIDUZIONE IN VIVO

In generale, la percentuale di remissioni durevoli ottenute dopo il BMT mostra una più netta correlazione con lo stato di malattia piuttosto che con il regime di condizionamento usato. Nonostante ciò, dal momento che il regime di condizionamento è indispensabile per la riduzione della massa neoplastica nell'ABMT, è essenziale adottare un ottimo regime.

## TERAPIA NON MIELOABLATIVA

La terapia convenzionale è somministrata spesso prima del regime di condizionamento, e potrebbe essere usata anche come indice per la chemiosensibilità residua prima del BMT o come citoriduzione per

indurre uno stato di Malattia Residua Minima. Sulla carta naturalmente tutte e due le condizioni dovrebbero essere soddisfatte. Il primo approccio è usato molto meno per i linfomi di Hodgkin rispetto ai non Hodgkin; negli Hodgkin comunque che rispondono con la terapia convenzionale potrebbe migliorare l'efficienza del BMT ma limitare il numero assoluto dei pazienti trapiantati e curati come è chiaro dal fatto che persino alcuni pazienti in recidiva refrattaria al trattamento chemioterapico possono essere curati con il BMT (3).

A Vancouver è stata usata chemioterapia convenzionale (MVPP) e/o radioterapia locale in pazienti selezionati immediatamente prima dell'ABMT, non per valutarli riguardo la chemiosensibilità ma per ottenere uno stato di malattia residua minima e per consentire una certa flessibilità per la disponibilità dei letti. Dal momento che tutti i pazienti sottoposti a MVPP furono successivamente trapiantati, non siamo in grado di separare i risultati del MVPP da quelli del condizionamento. Nonostante questo, crediamo che una tale terapia abbia una piccola tossicità intrinseca e consenta una buona flessibilità per la disponibilità dei letti destinati al trapianto.

Non è ancora chiaro il ruolo della radioterapia locale come presidio citoriduttivo prima o dopo il BMT. Comunque, la tossicità polmonare addizionale consegua al trattamento concomitante con total body irradiation e regimi di condizionamento; è meno chiaro se questo sia vero per il condizionamento solo chemioterapico (5) (6) (7).

## REGIMI DI CONDIZIONAMENTO

La maggior parte dei regimi di condizionamento per il BMT nei linfomi di Hodgkin è consistita in chemioterapia derivata dal "BACT". La più nota combinazione di farmaci, Ciclofosfamide, Carmustina (BCNU), e Etoposide (VP16-213), è stata usata in varie dosi e programmi. Non è possibile stabilire quale regime sia superiore (4).

Comunque, un punto molto importante è il fatto che tutti questi regimi non sono efficaci in più del 50% dei pazienti in qualunque stadio. Le soluzioni a questo problema non sono chiare; un miglioramento dei risultati potrebbe richiedere delle modifiche ai programmi o l'aggiunta di altri agenti citotossici, o l'uso di strategie completamente nuove.



## CITORIDUZIONE IN VITRO

Come in altre malattie maligne ematologiche, l'uso dell'ABMT introduce la possibilità della rinoculazione delle cellule maligne che potrebbero vanificare gli effetti curativi della citoriduzione in vivo.

Comunque, non c'è la palese evidenza che questo sia il maggior problema nel linfoma di Hodgkin. In primo luogo, si deve ammettere che non esistono semplici meccanismi atti ad evidenziare l'effetto della reinoculazione di cellule linfomatose ed un trial randomizzato sarebbe molto difficile da organizzare. In secondo luogo, c'è una limitata (ma ben documentata) esperienza usando ABMT senza previo purging in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin con interessamento midollare; i loro risultati sono indistinguibili da quelli dei pazienti senza una storia di primitivo interessamento midollare. Quindi pochi gruppi sono stati sottoposti a ABMT purgato. Le opzioni per i pazienti con interessamento midollare al momento del trapianto saranno discusse in seguito.

Nel BMT in pazienti affetti da Hodgkin sono state usate quattro diverse fonti di cellule staminali (HSC): Midollo autologo, sangue periferico autologo (PB), midollo allogenico e endogeno (cioè senza supporto addizionale di HSC) con o senza supporto di citochine (8)(9). La maggior parte (>90%) dei pazienti con Hodgkin sono stati sottoposti a BMT autologo; un piccolo numero ha ricevuto l'autologo PB HSC o midollo allogenico e molto pochi hanno ricevuto un condizionamento senza supporto di HSC.

Nell'esperienza con l'ABMT, utilizzato largamente in una popolazione pesantemente pretrattata, si verifica solo raramente una insufficiente ripresa midollare (definita come ANC <0.5x10<sup>9</sup>/L dal giorno +30). Nella nostra esperienza solo circa il 5% dei più di 60 ABMT di pazienti con Hodgkin ha avuto una più tardiva ripresa dell'emopoiesi. Comunque, con l'ABMT si hanno alcuni potenziali problemi:

- 1) la possibile contaminazione con cellule occulte di HD;
- 2) la perdita del potenziale effetto antitumorale allogenico (cioè la graft-versus-Hodgkin disease);
- 3) l'incompleta ripresa immunologica;
- 4) la lenta ripresa dell'emopoiesi in alcuni casi (in particolare delle piastrine);
- 5) la perdita di HSC coltivabili, in genere dovuta ad una precedente RT pelvica o ad infiltrazione midollare. Questi problemi potenziali saranno discussi più tardi.

Come già detto, ad alcuni pazienti con una storia di

interessamento midollare da Hodgkin può essere infuso midollo in remissione dopo una progressione senza per questo precludere una durevole remissione post BMT. Per quanto riguarda i punti 2 e 3 ci sono pochi dati, ma entrambi impediscono il successo dell'ABMT. Il punto 4 interessa quei pazienti pesantemente pretrattati i quali subiranno maggiormente la mielosoppressione. In ultimo, i pazienti ai quali mancano HSC da porre in coltura per una precedente irradiazione pelvica o per la riconosciuta presenza di cellule linfomatose nel midollo espuntato potrebbero ricevere HSC da altre fonti, o PB o HSC allogeniche.

## FATTORI DI CRESCITA EMOPOIETICI

Il ruolo dei fattori di crescita emopoietici non è ancora ben definito al momento. Ciò che sembra chiaro è che mentre in certi casi il G o il GM-CSF aumenta il numero dei neutrofili, non è ancora certo che l'uso routinario di questi fattori sia da solo sufficiente a migliorare grandemente i risultati. Per esempio, le morti dovute ad infezione in occasione dell'aplasia midollare in più di 70 pazienti affetti da Hodgkin a Vancouver che avevano ricevuto ABMT sono state del 2%. Comunque, ci potrebbero essere delle situazioni nelle quali le citochine potrebbero rivestire un ruolo importante, per esempio con un pool di cellule staminali quantitativamente o qualitativamente insufficiente o con l'uso di un regime di condizionamento intensivo non ablativo e senza BMT.

D'altra parte, l'eliminazione virtuale di una severa neutropenia (e/o pancitopenia) potrebbe essere innegabilmente il maggior progresso nel BMT. Se questo fosse realizzabile, le citochine diverrebbero una componente di routine di questa terapia.

**Riassunto.** — Alcuni sviluppi degli ultimi anni hanno indicato le linee direttive principali per la gestione del problema clinico così come della ricerca. In primo luogo, e probabilmente cosa più importante, i colleghi che hanno gestito pazienti affetti da Hodgkin necessitano di linee guida chiare e cioè che virtualmente tutti i pazienti <6 anni di età resistenti alla chemioterapia convenzionale dovrebbero essere rivalutati ed eventualmente trapiantati. In secondo luogo, dovrebbero essere migliorati tutti gli aspetti concernenti la citoriduzione. In ultimo, dovrebbe essere ulteriormente valutato il ruolo delle PB HSC e del BMT allogenico. Il primo dovrebbe essere usato per migliorare la ripresa emopoietica; entrambe le tecniche possono essere usate per sostituire l'ABMT in situazioni di infiltrazione midollare.

**Résumé.** — Selon les études conduites dans les dernières années, les patients atteints de la maladie de Hodgkin, d'âge inférieur aux six années rénitents à la chimiothérapie devraient être transplantés. Une attention particulière doit être dédiée au rôle déroulé par les cellules hémoïétiques ancêtres dans le succès ou dans l'insuccès de la transplantation de moelle osseuse.

**Summary.** — Certain developments within the past few years have indicated the likely future directions for routine management as well as clinical research. First, and probably most important, our colleagues who manage HD patients need clear direction that virtually all HD patients <6 years of age who fail conventional chemotherapy need to be evaluated, and usually transplanted at that time.

Secondly, virtually all aspects of cyto-reduction need to be improved.

Thirdly, the roles of both PB HSC and allogeneic BMT, although recognized, should be further evaluated. The former will most likely be used to augment hemopoietic recovery; both techniques can be used to replace ABMT in situations of marrow involvement.

## BIBLIOGRAFIA

1) Phillips G.L., Reece D.E.: «Clinical studies of autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease». Clin. Haematol. 15: 151-66, 1986;

2) Reece D., Barnett M., Connors J. et al.: «Augmented cyclophosphamide (C), BCNU (B), and etoposide (V) = CBV and autologous bone marrow transplantation (BMT) for progressive Hdgkin's disease (HD)». Abstract. Blood, 72 (Suppl. 1): 402a, 1988;

3) Bierman P.J., Vose J.M., Armitage J.O.: «Chemotherapy sensitivity predicts a better outcome with high-dose therapy and autotransplantation in Hodgkin disease (HD)». Abstract. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 9:259, 1990;

4) Spitzer G., Dicke K.A., Litam J. et al.: «High-dose combination chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in adult solid tumors»; Cancer. 45: 3075-85, 1980;

5) Kessinger A., Armitage J.O., Landmark J.D., Smith D.M., Weisenburger D.D.: «Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy». Blood. 71: 723-7, 1988;

6) Phillips G.L., Wolff S.N., Herzig R.H. et al.: «Treatment of progressive Hodgkin's disease with intensive chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation». Blood., 73: 2086-92, 1989;

7) Appelbaum F.R., Sullivan K.M., Thomas E.D. et al.: «Allogeneic marrow transplantation in the treatment of MOPP-resistant Hodgkin's disease». J. Clin. Oncol., 3: 1490-4, 1985;

8) Phillips G.L., Reece D.E., Barnett M.J. et al.: «Allogeneic marrow transplantation for refractory Hodgkin's disease». J. Clin. Oncol. 7: 1039-45, 1989;

9) Taylor K.M., Jagannath S., Spitzer G. et al.: «Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor hastens granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease». J. Clin. Oncol., 7: 1791-9, 1989.



## TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO NELLE MALATTIE CONGENITE

Cap.me. Roberto Rossetti\* S. Ten.me. Mauro Mezzabotta\* Ten. Col.me. Alessandro Forbidussi\*\*  
Dott. Fabrizio Franchi\*\*\* Col.me. Franco Condò\*\*

La maggior parte dei trapianti di midollo osseo (BMT) nel mondo sono eseguiti per il trattamento delle leucemie ed altre malattie maligne, un altro grande numero viene eseguito per la cura dell'anemia aplastica grave. Nella popolazione pediatrica ci sono molte altre malattie per le quali il BMT può proporsi come terapia curativa, e c'è un elenco sempre maggiore di indicazioni per il BMT. Molte di queste malattie rappresentano il prodotto di errori congeniti che si trasmettono come difetti ereditari. Delle più di 1000 malattie ereditarie che si conoscono, solo per 20 è stato dimostrato il potenziale curativo del BMT. Comunque anche questo numero sta crescendo. Le malattie che possono essere trattate con successo con il BMT possono essere divise in alcune categorie, e saranno discusse le ragioni della potenziale applicabilità del BMT (Fig. 1).

Con un BMT si possono sostituire nel ricevente tutte le cellule della linea linfoidale ed emopoietica, inclusi i macrofagi di derivazione tissutale (le cellule di Kupffer del fegato, i macrofagi alveolari del polmone, gli osteoclasti dell'osso, le cellule microgliali nel SNC, ecc.). È quindi evidente che ciascuna malattia in cui il difetto genetico sia espresso solamente nelle cellule linfoidi ed emopoietiche, sarà curabile con un BMT. Anche qualsiasi malattia in cui il difetto genetico sia espresso da tutte le cellule ma i cui sintomi derivino principalmente od esclusivamente dalle cellule linfoidi ed emopoietiche (incluso il sistema macrofagico), possono essere trattate con il BMT. Allo stesso modo quelle malattie il cui difetto si verifichi in tessuti strettamente connessi con cellule del sistema macrofagico e nelle quali la diffusione del normale prodotto genico dai macrofagi trapiantati

sia sufficiente a correggere il difetto nelle cellule parenchimali vicine, possono beneficiare di un BMT. La probabilità di curare una malattia con un BMT è invece tanto più bassa quanto più questa malattia è il risultato di un difetto genetico espresso da cellule non linfoidi o da tessuti non ematopoietici ed i cui sintomi derivino principalmente da tessuti inaccessibili alla diffusione di prodotti genici da parte dei macrofagi.

## MALATTIE DELLE CELLULE LINFODI

La grave immunodeficienza combinata (SCID) comprende un gruppo di disordini che sono il risultato di difetti che coinvolgono la funzione dei linfociti T e B. Il difetto primitivo può essere l'assenza di cellule staminali linfoidi, oppure la presenza di cellule staminali anorma-

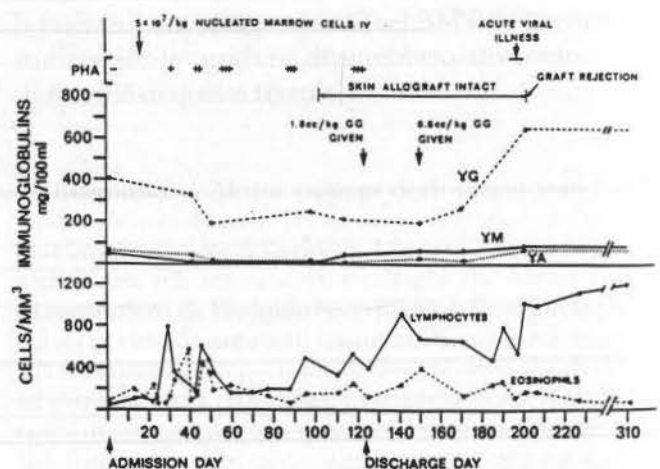


Fig. 1 - Clinical course in a patient undergoing marrow transplant for SCID. From Parkman, R in Blume (ed) Clinical Bone Marrow Transplantation.

(\*) Policlinico Militare di Roma.

(\*\*) Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito.

(\*\*\*) III<sup>a</sup> Clinica Medica - Policlinico Umberto I° di Roma.

li, o la mancata differenziazione periferica dei linfociti, o un deficit di adenosina deaminasi, o della fosforilasi nucleotidica, ecc. La manifestazione di tutte queste condizioni è un grave stato di immunodeficienza che generalmente conduce a morte per infezioni prima del primo anno d'età. Avendo a disposizione un donatore adatto, è possibile sostituire le cellule staminali linfoidi difettose e curare la malattia. Il primo BMT condotto con successo su un caso di SCID fu eseguito nel 1968, ed il BMT è ora considerato un trattamento di prima scelta. Poiché il paziente non ha la capacità di rigettare il trapianto per il difetto derivante dalla sua malattia, non è richiesto il condizionamento con un donatore compatibile geneticamente, e l'attecchimento è limitato alle cellule linfoidi (Fig. 2).

Altre malattie possono essere trattate con il BMT, compresa la sindrome di De George e le agammaglobuline.

## MALATTIE DELLE CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

Ci sono molte malattie che sono causate da difetti genetici che determinano l'assenza o la disfunzione delle cellule che derivano dalle cellule staminali emopoietiche. Queste cellule possono essere tutte sostituite con un BMT, e la sindrome clinica può essere curata con questo trattamento. Alcune linee cellulari originano dalle cellu-

le staminali emopoietiche pluripotenti, ed alcune di queste possono essere interessate da varie patologie. Malattie che derivano da alterazioni dei neutrofili includono l'agranulocitosi infantile (sindrome di Kostmann), deficit di actina granulocitaria, e la malattia granulomatosa cronica. I disordini che comprendono la presenza di piastrine anomale includono la trombocitopenia amegacariocitaria, la tromboastenia di Glanzman, ed altri. Il più comune disordine monocito-macrofagico trattato con il BMT è l'osteopetrosi, determinata dalla presenza di osteoclasti anomali. Disordini genetici dei globuli rossi comprendono le talassemie, l'aplasia congenita della linea rossa (anemia di Blackfan-Diamond), la sferocitosi ereditaria ed altri difetti di membrana, le anemie emolitiche da deficit enzimatico, la drepanocitosi ed altre emoglobinopatie. Il BMT sta ora diventando abbastanza comune in quelle malattie che generalmente sono fatali come le talassemie, l'agranulocitosi, l'anemia Diamond-Blackfan trasfusione dipendente, l'osteopetrosi. Ci sono delle categorie di pazienti con drepanocitosi che hanno un rischio sufficientemente elevato per cui è indicato il BMT (dopo accidenti cerebrovascolari, o insufficienza respiratoria acuta). Comunque molti disordini emopoietici non comportano un rischio sufficientemente elevato per essere sottoposti a BMT affrontando la morbidità e la mortalità connesse al trattamento (principalmente dovute alle infezioni ed al sanguinamento durante l'aplasia midollare e la graft-versus-host disease), anche se il BMT

Classification of genetic diseases: Treatability with BMT  
Parkman, R in Blume (ed) Clinical Bone Marrow Transplantation

Expression of genetic defect or abnormal gene product restricted to cells derived from lymphoid stem cells	Expression of genetic defect or abnormal gene product restricted to cells derived from hematopoietic stem cells	Expression of genetic defect or abnormal gene product restricted to cells derived (from both lymphoid and hematopoietic stem cells)	Generalized genetic defect: abnormal products accumulate in bone marrow and non-bone-marrow derived cells; low levels of circulating enzyme reverse accumulations	Generalized or restricted genetic defect: abnormal products accumulate in non-bone-marrow-derived cells and are not reversed by circulating enzyme; bone marrow derived cells do not contain normal gene product
Correctable by BMT	Correctable by BMT	Correctable by BMT	May be correctable by BMT	Not correctable by BMT

Fig. 2



potrà proporsi come trattamento di scelta quando i miglioramenti della tecnica consentiranno una diminuzione dei rischi (Fig. 3).

## MALATTIE CHE INTERESSANO LE CELLULE EMATOPOIETICHE E LINFODI

Ci sono alcuni difetti genetici che si esprimono sia nelle cellule della linea linfoide che emopoietica. Questi disordini, ovviamente, sono correggibili con il BMT. Alcuni esempi sono la sindrome di Wiskott-Aldrich che coinvolge sia l'immunità linfoide che le piastrine, la sindrome di Chediak-Higashi che è probabilmente un disordine lisosomiale che interessa molti tipi cellulari e nel quale la sintomatologia primaria è dovuta ad alterazioni dell'immunità, e la disgenesia reticolare nella quale sono assenti linfociti e neutrofili ma conservate la eritro e la piastrinopoiesi (Fig. 4).

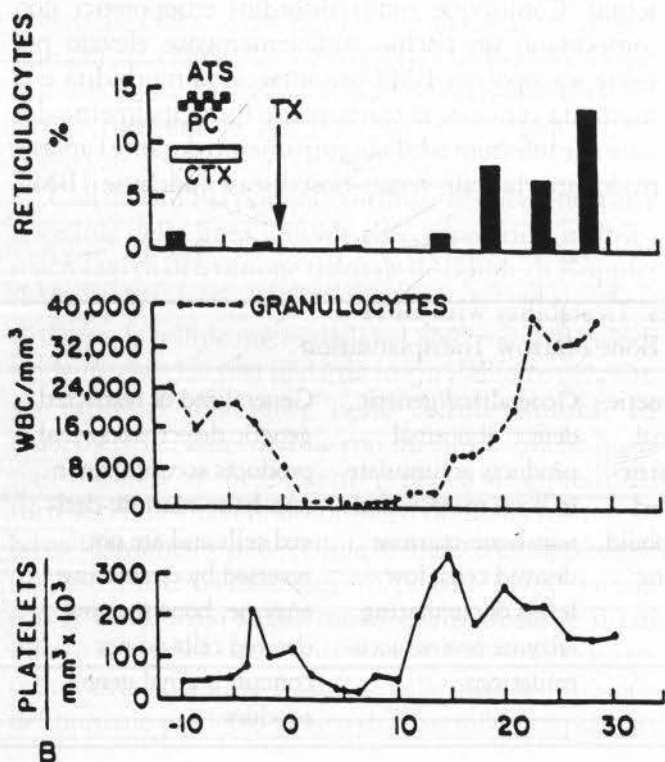


Fig. 3 – Clinical course of a patient undergoing BMT for granulocyte actin deficiency. From Parkman, R in Blume (ed) Clinical Bone Marrow Transplantation.

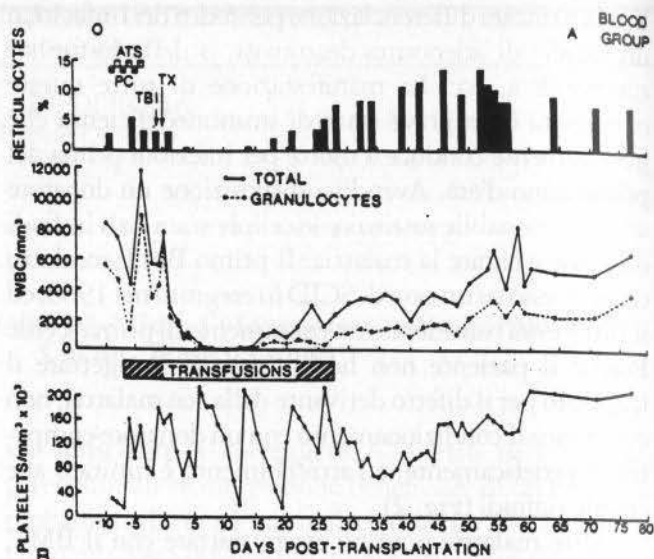


Fig. 4 – Clinical course of a patient transplanted for Wiskott-Aldrich Syndrome. From Parkman, R in Blume (ed) Clinical Bone Marrow Transplantation

## MALATTIE CON ESPRESSIONE GENERALIZZATA DI UN DIFETTO GENICO

Molte malattie metaboliche e da accumulo sono state studiate per individuarne la possibilità di un trattamento con BMT. Qualora l'accumulo di prodotti anomali si verifichi esclusivamente o principalmente nelle cellule che derivano dal midollo osseo, o quando l'accumulo nelle cellule che non derivano dal midollo è reversibile con bassi livelli di enzima circolante, allora il quadro regredisce con un BMT.

Esempi di questo tipo di patologie includono le lipidosi e le mucopolisaccaridosi. Il trapianto di midollo è stato tentato con qualche successo nella malattia di Gaucher, nella leucodistrofia metacromatica, nella malattia di Fabry, nella sindrome di Hunter, di Hurler e Sanfilippo, e potrebbe essere condotto con successo anche in altre malattie d'accumulo. Quando il disordine coinvolge il Sistema Nervoso Centrale (SNC), il danno determinato precedentemente al trapianto potrebbe non essere reversibile. Per questa ragione, fare la diagnosi di sindrome di Hurler o di Hunter è già sufficiente per eseguire precocemente un BMT, senza aspettare i segni di deterioramento neurologico.

Quando il disordine determina accumulo di prodotti anomali all'interno di cellule che non derivano dal

midollo osseo e l'accumulo non è reversibile con bassi livelli di enzima circolante, o quando il prodotto del gene deletato non deriva da cellule midollari, allora non c'è da aspettarsi che la malattia possa essere eradicata con un BMT. Esempi di questo tipo di disordine comprendono le malattie da accumulo di glicogeno come la malattia di Pompe e forse la Lesch-Hyhan.

Ci sono ancora molte malattie metaboliche sulle quali non è stato tentato il BMT, ed il risultato non è prevedibile. In alcuni disordini, un precoce BMT può essere indicato prima che si verifichino danni permanenti. In altri, è possibile che riducendo alcune delle manifestazioni cliniche nei tessuti costituiti da cellule che provengono dal midollo osseo o che sono ricchi di macrofagi, può essere alterata l'espressione clinica, e gli organi che prima non si sapeva fossero interessati dalla patologia perché avevano una funzione minimamente alterata, cominciano a mostrare segni più evidenti.

Nei prossimi anni ci sarà sempre più interesse sul ruolo del BMT nel trapianto dei disordini congeniti. Dovrebbe essere chiaro, comunque, che il migliore approccio a questi pazienti è in generale la consulenza genetica e forse la diagnosi prenatale per ridurre l'incidenza delle malattie genetiche piuttosto che provare a trattare le persone affette dopo la nascita. Ci saranno ulteriori studi sulla terapia genica o sulla sostituzione enzimatica che potrebbero essere appropriate per alcuni di questi disordini.

Ci sono alcune malattie congenite non ancora completamente comprese, con un'espressione generalizzata in più tessuti, ma con complicanze che mettono in pericolo la vita del paziente che derivano principalmente dall'espressione nelle cellule emopoietiche o linfoidi. I disordini compresi in questo gruppo nel quale è stato utilizzato con successo il BMT includono l'anemia aplastica di Fanconi, la discheratosi congenita con insufficienza midollare, la sindrome di Griscelli, e la linfistiocitosi eritrofagocitica familiare.

La beta talassemia e la drepanocitosi sono buoni esempi di disordini delle cellule della linea rossa che possono essere trattati con il BMT, poiché si sostituisce l'eritrone a seguito del trapianto e si cominciano a produrre nell'ospite le cellule che hanno origine dal donatore. La talassemia è una malattia nella quale il paziente è incapace di produrre quantità sufficienti di beta globina normale. I precursori degli eritrociti producono normali quantità di catene alfa le quali in assenza di catene beta si aggregano a formare dei tetrameri instabili che conducono ad un'emolisi intramidollare. Questi

pazienti sono trasfusione dipendenti, e muoiono per problemi associati ad eccesso marziale per tossicità cardiaca ed epatica. Recenti e più efficaci trattamenti con sostanze chelanti il ferro hanno probabilmente migliorato la vita dei pazienti affetti da sindrome talassemica che rimane comunque considerevolmente più breve, e le necessità trasfusionali a lungo termine e della terapia chelante rendono pesante il bilancio pratico, emotivo ed economico.

In Italia, dove l'incidenza della talassemia è abbastanza alta, c'è un'ampia esperienza (ora circa 500 pazienti) con il BMT da donatori consanguinei compatibili. Nei pazienti che non hanno o hanno una minima evidenza di danno organico da eccesso marziale (né epatomegalia, né fibrosi epatica) i risultati sono eccellenti con più del 90% di talassemia free survival. I pazienti con un più significativo danno hanno una superiore mortalità associata al trapianto ed una più alta probabilità di rigetto del trapianto (Fig. 5) (Fig. 6).

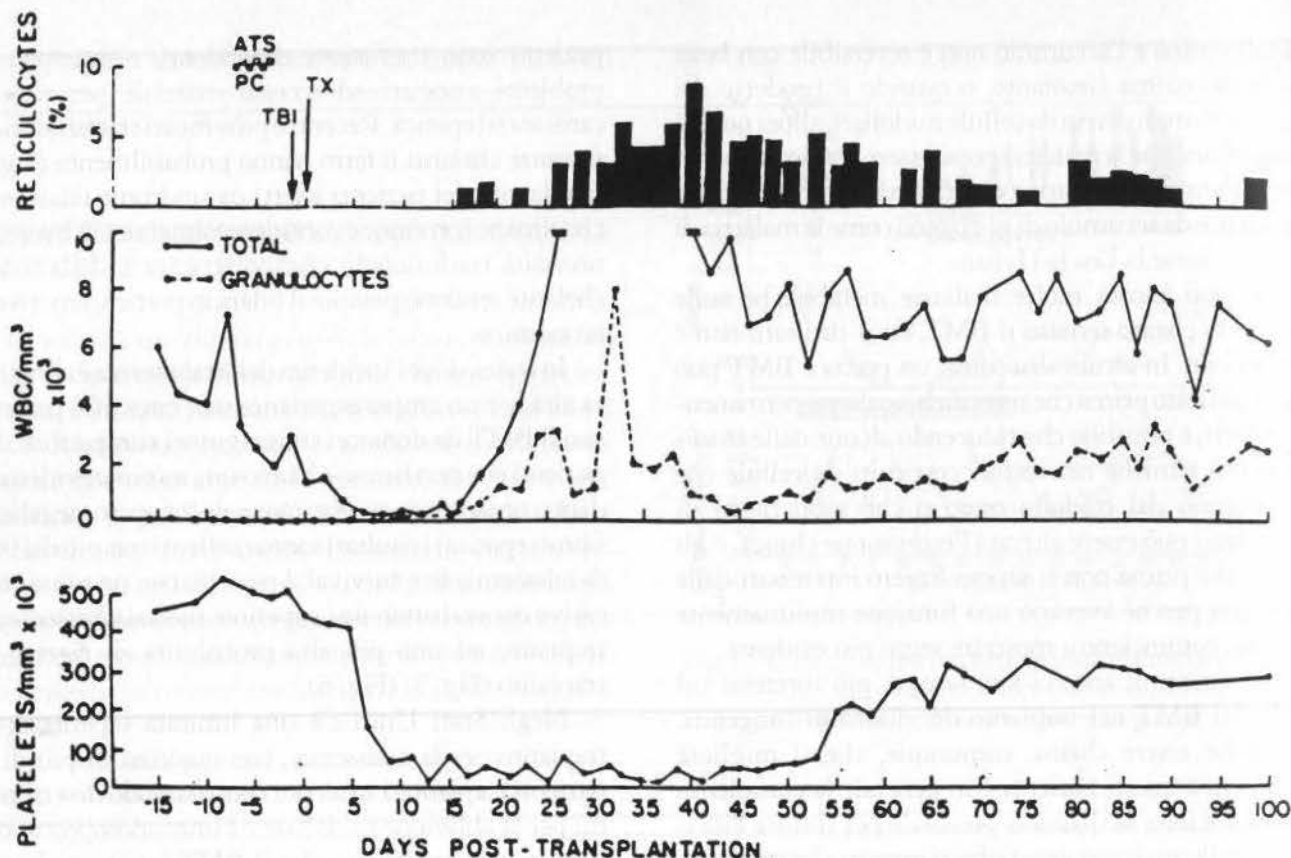
Negli Stati Uniti c'è una limitata esperienza nel trapianto per la talassemia, con qualcosa di più di 30 pazienti trapiantati in alcuni centri usando diversi regimi per la ablazione midollare e l'immunosoppressione. L'esperienza testimonia che il BMT è potenzialmente curativo nei pazienti affetti da talassemia.

La drepanocitosi è un disordine che origina dalla sostituzione di un singolo aminoacido nella molecola della catena beta dell'emoglobina determinandone la tendenza a polimerizzare e a distorcere il globulo rosso, forse determinando un danno di membrana che limita la deformabilità delle cellule. La forma dei globuli rossi prodotta da questa caratteristica emoglobina chiamata S porta all'occlusione dei piccoli vasi da parte dei globuli rossi che può causare danno ad un ampio numero di organi.

Mentre la maggior parte dei pazienti affetti da drepanocitosi vive per diversi decenni, la loro sopravvivenza risulta comunque ridotta di circa 30 anni rispetto alla popolazione africana ed americana considerata come un tutto. Inoltre, ci sono gruppi di pazienti con vari pattern di danno organico o disfunzione che possono essere qualificati ad alto rischio per mortalità precoce e morbidità significativa. In questi pazienti, se è disponibile un donatore consanguineo compatibile, i rischi del trapianto sono inferiori al potenziale beneficio<sup>6</sup>.

Nel mondo c'è una limitata esperienza nell'uso del BMT nella drepanocitosi che conferma il valore di terapia curativa. Ci sono 47 pazienti che sono stati trapiantati per drepanocitosi, 46 di questi sono soprav-





Clinical course of a patient receiving BMT for Kostmann's syndrome.  
From Parkman, R in Blume (ed) Clinical Bone Marrow Transplantation

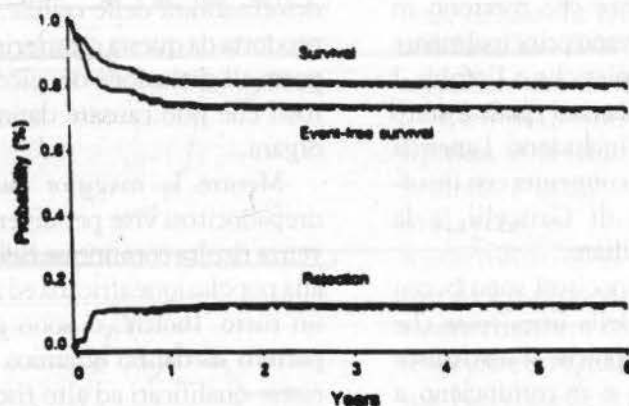


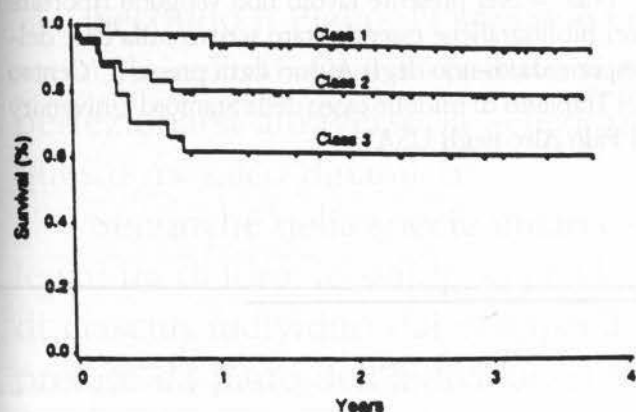
Figure 1. Probabilities of Survival, Event-free Survival, and Relapse in 222 Patients under 16 Years Old with Thalassemia Treated with Allogeneic Marrow Transplantation. An event was defined as rejection, the recurrence of thalassemia, or death.

Lucarelli et al NEJM 322:417 (1990)

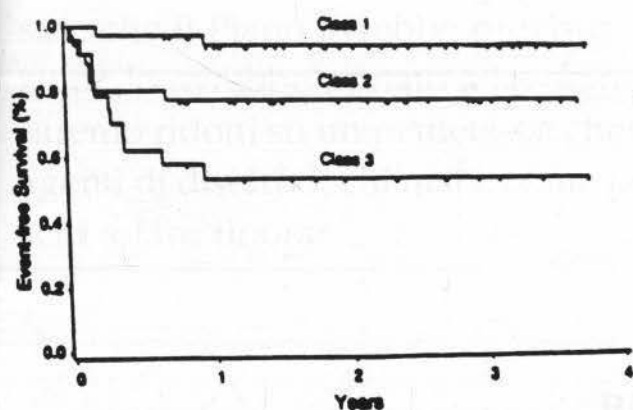
Fig. 5

Characteristics of Patients According to Class.

CHARACTERISTIC	CLASS 1 (N = 39)	CLASS 2 (N = 36)	CLASS 3 (N = 24)
Median age — yr (range)*	6.5 (1–13)	10.5 (3–15)	12 (5–15)
Regular chelation (no.)	26	12	1
Hepatosplenomegaly (no.)	0	4	24
Portal fibrosis (no.)	0	32	24



Probabilities of Survival after Transplantation in 99 Patients with Thalassemia.



Probabilities of Event-free Survival after Transplantation in 99 Patients with Thalassemia.

Lucarelli et al NEJM 322:417 (1990)

Fig. 6

viventi ed in eccellenti condizioni cliniche. Un paziente morì di GVHD ed infezioni tre mesi dopo il trapianto. Sei (13%) ebbero un rigetto del trapianto, e di questi, 3 sono stati sottoposti con successo ad un ritrapianto. Quarantatré pazienti (91%) sono considerati guariti dalla drepanocitosi. Le manifestazioni cliniche della drepanocitosi variano enormemente da paziente a paziente, per questo è problematica la selezione dei pazienti per il BMT.

Circa l'8% dei bambini con malattia SS svilupperà un ictus, e molti di questi ne avranno altri in seguito. La terapia trasfusionale cronica ha dimostrato di essere in grado di ridurre la ricorrenza degli ictus, ma può favorire l'alloimmunizzazione, le infezioni, e l'eccesso marziale. Inoltre, anche se viene praticata la terapia trasfusionale per molti anni, si possono verificare degli ictus non appena viene sospesa. C'è la dimostrazione di danno cerebrale alla risonanza magnetica in una percentuale molto alta di pazienti con malattia SS che svilupperanno un ictus, ed un significativo numero di bambini mostrerà significative alterazioni se sottoposti ad accurati test neuropsicologici.

Le crisi vaso-occlusive nei pazienti con malattia SS possono comportare un danno in molti altri organi così come l'encefalo, i reni, i polmoni, lo scheletro e la pelle. I pazienti che sviluppano glomerulosclerosi con danno renale hanno una mediana di sopravvivenza inferiore ai quattro anni. Pazienti affetti da nefropatia da drepanocitosi sopravvivono meno di due anni. La malattia restrittiva polmonare cronica, l'ipertensione polmonare e il cuore polmonare possono conseguire da episodi vaso-occlusivi che coinvolgono i polmoni.

Frequenti crisi dolorose comportano una prognosi sfavorevole.

Il numero di crisi dolorose nella popolazione con malattia SS è di 0,8 episodi/anno per paziente. Comunque, questi episodi non sono uniformemente distribuiti, ed un terzo di tutti questi episodi dolorosi si verificano solo in un 5% dei pazienti. Tra i soggetti di più di 20 anni nello Studio Cooperativo sulla Drepanocitosi, la probabilità di sopravvivenza fino all'età di 40 anni fu di solo il 38% in quelli con tre o più crisi dolorose per anno, se paragonato all'80% di quelli con un minor numero di episodi.

È ancora abbastanza controverso il criterio di eleggibilità al trapianto dei pazienti affetti da drepanocitosi, con opinioni diverse tra i vari Autori. Alcuni ritengono di avviare al trapianto tutti i bambini al momento della diagnosi se è disponibile un donatore compatibile, altri



solamente un piccolo gruppo selezionato con danno del SNC a seguito di ictus.

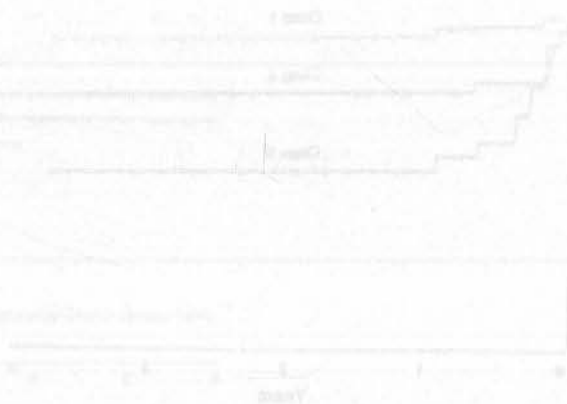
È stato notato recentemente che i bambini con un basso ematocrito, o con l'insorgenza della sindrome mani-piedi, di crisi dolorose o di sindrome respiratoria acuta prima dei due anni di età sono a maggior rischio di morbidità e mortalità legate alla malattia SS. Probabilmente questo gruppo dovrebbe essere considerato per la possibilità di un BMT, per eseguire la procedura prima che si verifichi un danno d'organo.

**Riassunto.**— Gli Autori mettono in risalto l'elevato potere curativo dei trapianti di midollo osseo nei confronti di numerose malattie congenite.

**Résumé.**— Les Auteurs donnent du relief à l'haute pouvoir curatif des transplantations de moelle osseuse en comparaison de nombreuses maladies congénitales.

**Summary.**— The Authors describe the high cure power of bone marrow transplantation for several inherited disorders.

**N.B.**— Nel presente lavoro non vengono riportate voci bibliografiche essendo stato scritto sulla base dell'esperienza di uno degli Autori fatta presso il "Centro dei Trapianti di midollo osseo della Stanford University di Palo Alto negli USA".



## LA NATURA E L'UOMO

Forse la Natura ha sottovalutato le pretese dell'individuo.

Secondo il Piano, la specie è come un tessuto di cui gli individui costituiscono le cellule. Questo tessuto si sviluppa nello spazio e nel tempo e tende a perfezionarsi attraverso la selezione. Gli individui sono dunque le tessere di questo mosaico dinamico.

Senonché nella specie umana si sono verificati due fenomeni in parte collegati fra di loro: lo sviluppo prodigioso del cervello e la grande indipendenza di ciascun individuo dai conspecifici. Tutto ciò ha favorito l'accampare certe pretese da parte dell'individuo stesso: pretese di essere titolare di un destino eterno, pretese di chiedersi il perché di tutto e quindi di tentarne le più varie risposte, pretese di signoreggiare e sfruttare tutta la materia disponibile, e così via.

Forse tutto questo non era nel Piano e addirittura si risolve contro di esso. Se il nostro cervello è notoriamente sfruttato per un quinto, nulla vieta di pensare che il Piano avrebbe previsto che in qualche altro milione di anni la selezione lo avrebbe portato a lavorare al massimo. Ma se già fra pochi decenni ci saremo ridotti su un pianeta saccheggiato, tutti intossicati e indeboliti da infiniti agenti di disturbo, chi mai e come potrà arrivare a sfidare i secoli come s'era riusciti a fare finora?

## Riflessioni

- \* Gli uomini vanno dove li sai portare
- \* Ognuno fa le sue scelte e se le paga
- \* La vera aristocrazia è quella di colui che paga per primo e per tutti



RAITANO A.: *Nutrizione parenterale totale – Schemi operativi del medico e del farmacista in ospedale* – OEMF s.p.a. – Milano – pagg. 506 – L. 98.000.

La 2<sup>a</sup> edizione del volume che A. Raitano ha voluto, come dice lui stesso, far scrivere anziché scrivere, sulla N.P.T. in ospedale, rappresenta ancora una volta un validissimo collage dell'opera congiunta di più medici e farmacisti operanti nei vari campi di riferimento del trattato. Gli Autori, introdotto l'argomento con le sue finalità e indicazioni, passano poi servendosi di ampi schemi operativi e tabelle, a parlare per singoli capitoli della N.P.T. nei vari pazienti (oncologico nell'adulto, oncologico pediatrico, gastroenterologico, chirurgico, ecc.); la materia è sempre trattata con chiarezza, grande precisione e nozioni essenziali di fisiopatologia e metabolismo, inoltre al termine dei capitoli c'è sempre un ampio riferimento bibliografico.

Dopo le considerazioni d'obbligo sul monitoraggio del paziente in N.P.T. e le possibili complicità di quest'ultima, è interessante leggere il capitolo dedicato alla Nutrizione Parenterale Domiciliare, argomento quanto mai attuale e che attira non solo l'attenzione degli addetti ai lavori, ma anche di tutti gli internisti o medici pratici che vogliano seguire un paziente delicato anche nelle mura più confortanti di casa.

Nella seconda parte, dedicata quasi esclusivamente ai farmacisti, si passa a parlare dei maggiori problemi logistici legati alla N.P.T., come l'ambiente in cui opera un servizio farmaceutico finalizzato, con tutte le sue caratteristiche di igiene e laboratorio, l'allestimento delle sacche, il problema dei controlli su sacche e miscele, la descrizione di protocolli computerizzati, la valutazione della stabilità chimico-fisica di miscele nutritive "all in one", ecc.

L'opera termina con l'accento alla ricerca nel campo della nutrizione artificiale, e considerazioni sul futuro prossimo; in appendice sono riportati degli esaurienti schemi e tabelle su tutta la parte generale trattata, nella terza parte vi sono poi degli estratti monografici sulle sostanze usate in N.P.T., e un elenco dei prodotti commerciali.

Se la valutazione sul contenuto è altamente positiva, per la sua attualità, la chiarezza espositiva, la schematicità, la precisione che non è mai stringatezza, qualche riserva si può esprimere sulla veste tipografica dove l'uniformità dei caratteri vistosi, con rari corsivi, mai staccati o evidenziati da un terzo colore nelle tabelle e nelle figure, può rendere un po' difficile la consultazione del testo, a scapito della chiarezza dell'argomento.

N. CIRILLO

MARRA A.: *Medico e CEE. Giurisprudenza e legislazione nell'Europa Unita* – Ed. Mediamix-Edizioni Scientifiche s.r.l. – Milano, 1992.

Un libro veramente eccezionale per almeno tre motivi.

Innanzitutto la materia: non è la solita medicina legale e non è nemmeno una arida trattazione giuridica.

Si tratta di applicare ai medici ed alla medicina l'interpretazione ad hoc di alcune norme giuridiche: trattasi cioè di quella nuova branca del sapere medicoscientifico che io ho in altre occasioni ribattezzato con il nome di "giurisprudenza medica".

In secondo luogo il campo di studio: la legislazione sanitaria della Comunità Europea.

In terzo luogo lo stile: limpido, chiaro, conciso, colto ed approfondito.

Nelle oltre duecentocinquanta pagine del volume il Prof. Marra esamina, con spirito critico, l'impatto che alcune normative comunitarie già hanno o comunque potrebbero avere in tutto il dispiegarsi della professione medica oggi in Italia e nel resto dell'Europa Unita.

A pochi mesi dalle ultime elezioni europee un libro che si legge senz'altro con vivo interesse e che probabilmente per il medico del domani prossimo diviene anche un libro di indispensabile consultazione.

A. MALTECCA

FRANCESCATO A.: *Figli sereni di Amori smarriti – Ragazzi e Adulti dopo la separazione* – Ed. Mondadori 1994.

Credo di poter affermare in tutta sincerità di non aver mai letto un Autore ed il suo saggio con più interesse e partecipazione di questo "Figli sereni di Amori smarriti" della psicologa romana Donata Francescato. O meglio: ricordo di aver letto con eguale partecipazione il saggio "Quando l'Amore finisce" (Ed. Il Mulino) e l'Autore era la stessa Donata Francescato.

La chiarezza, la "concinnitas", l'obiettività scientifica unita ad una grande umanità, la capacità empatica dell'Autrice di convivere con le centinaia di casi da lei esaminati e, da un punto di vista professionale, anche clinicamente spesso risolti. Questi sono i pregi

del libro e del suo Autore.

La separazione tra coniugi è oggi in Italia e nel mondo in aumento costante. Comunque la si voglia guardare la separazione e/o il divorzio è sempre un evento drammatico per i diretti interessati, i coniugi cioè, per i loro figli, per amici e parenti.

Sono in grado le nostre istituzioni di fare qualcosa per rendere meno traumatico il trapasso da uno stile di vita ad un altro?

Ancora no, eppure molto si può fare, soprattutto per i più deboli, i più indifesi, per i bambini cioè affinché pur nel naufragio dell'Amore e dell'unione dei loro genitori sappiano comunque imboccare la strada della serenità e dell'Amore alla vita.

A. MALTECCA

## RECENSIONI DA RIVISTE E GIORNALI

### ANTROPOLOGIA

PARISI P. (Prof. di Biologia Generale, Università di Roma "Tor Vergata"): *Il mito del doppio*. Tabloid, 3, 1993.

L'A., che ha a lungo studiato il fenomeno della gemellarità dal punto di vista biologico, compie un'interessante digressione passando a studiare lo stesso fenomeno secondo l'ottica dell'antropologo e dell'etologo.

Egli osserva che la curiosità, le sensazioni, le emozioni che i gemelli suscitano nei singoli e nelle collettività, a seconda delle culture cui appartengono, attingono a contenuti profondi dell'inconscio in cui il tema del "doppio" sembra intensamente rappresentato. È davvero suggestivo scoprire allora che la gemellarità è vissuta in modo tanto ambivalente da determinare comportamenti diametralmente opposti.

In genere, nella maggior parte delle culture anche più primitive, il fenomeno è visto positivamente, come un segno fausto, ed ai gemelli si attribuiscono poteri sovrumani o semidivini; ma esistono popoli nei quali sono visti come portatori di sciagure, come simboli forse di un rapporto contro natura con animali.

L'A. ci spiega che in certe culture africane ed

asiatiche (Borneo, Melanesia) viene praticata l'uccisione quasi rituale di uno dei due gemelli. Qualcosa di simile i paleontologi avrebbero scoperto essersi verificato nella preistoria anche in Europa.

Altrove la madre viene messa al bando ed esiliata coi suoi due gemelli, confermando l'ipotesi di interpretazione del fenomeno come frutto di una colpa.

In alcune isole del Pacifico i gemelli di sesso diverso venivano abbandonati o sacrificati dopo averne ritualmente celebrato una sorta di matrimonio incestuoso.

Nelle civiltà più evolute, anche molto antiche come quella egizia, era frequente la presenza, nelle mitologie, di divinità gemelle di grande prestigio.

Gli antichi Egizi, dunque, ritenevano che ognuno avesse un "Ka", sorta di controparte occulta, di doppio eterico o astrale, vero gemello invisibile: il "Ka" del Faraone, ad esempio, era materializzato nella "placenta regia", che costituiva oggetto di culto.

Venendo alla civiltà greco-romana, come non ricordare i Dioscuri Castore e Polluce, figure nobili di semidei che fungono da mediatori tra le divinità e l'umanità? e naturalmente anche Romolo e Remo (benché nell'uccisione dell'uno da parte dell'altro potrebbe riapparire l'antica ambivalenza affettiva)?

In India, nel Rig Veda vengono celebrati i gemelli



Ashvin, presso Celti e Germani i gemelli Baldur e Hödur.

Poiché il mito di gemelli protettori e guide dell'umanità è tanto diffuso nell'area indo-europea, se ne è dedotto trattarsi di un culto generalizzato e lo si è appunto battezzato Dioscurismo.

L'A. cerca poi di approfondire l'ambivalenza affettiva che circonda i gemelli ricercandola nei miti cosmogonici dei vari paesi. La divinità creatrice sarebbe il più delle volte vista come una entità indefinita e indifferenziata la quale avrebbe creato per primo un essere primordiale androgino simile a sé nella sua unità: la scissione che dà luogo ai due sessi (la costola di Adamo non è molto lontana da questa originaria visione cosmogonica) inaugura comunque la serie dei doppi, dell'alternanza che può essere vissuta fino ai limiti più radicali del principio del bene e di quello del male.

In alcuni miti addirittura i creatori sono gemelli, quindi avviene fatalmente che l'uno dei due rappresenti il Bene e l'altro il Male.

E qui ci viene in mente il dualismo mazdeista iranico: Ahura Mazda, creatore e Dio del bene ed Arimane, suo eterno avversario.

È dunque evidente che il mito del doppio, evocato dalla presenza biologica del fenomeno gemelli, è anche servito all'uomo per esorcizzare le situazioni dolorose in cui egli è vissuto e si è evoluto, offrendo la sua adorazione a quella, delle due figure, che vede come positiva e cui attribuisce la responsabilità del Bene, e scaricando il suo odio e la sua maledizione sull'altra, che vede come negativa e responsabile del Male.

C. DE SANTIS

## BIOLOGIA

PITARU S., McCULLOCH CAG, NARAYANAN S.A.: *Origini cellulari e meccanismi per il controllo della differenziazione durante lo sviluppo del periodontio e la guarigione delle ferite*. J. Periodont. Rse., 29: 81-94, 1994.

La terapia parodontale ritrova il massimo del suo successo quando a seguito di essa il clinico riesce a ripristinare tutti i tessuti di sostegno del dente che a causa di malattia sono andati perduti: osso, legamen-

to, cemento e fibre connettivali ad esso ancorate.

Numerosi sono a tutt'oggi gli approcci terapeutici alla cui scelta il parodontologo è costantemente chiamato per il raggiungimento di tale scopo. Questi sono il frutto della ricerca scientifica di numerosi Studiosi che, da decenni a questa parte, sono continuamente alla ricerca dei possibili biologici, molecolari e cellulari, alla base di quella che va sotto il nome di "rigenerazione tissutale".

Gli Autori di questa "review article", sicuramente tra i massimi esponenti in materia, tentano di dare una spiegazione a ciò anche alla luce dei recenti orientamenti clinico terapeutici che vedono proprio la cellula, e non più il tessuto nel suo complesso, come il diretto bersaglio.

Gli Autori mettono in risalto come la popolazione cellulare del legamento parodontale, dell'osso alveolare e del cemento durante lo sviluppo originino dagli elementi progenitori del follicolo dentale. Nella rigenerazione e durante i meccanismi riparativi del parodonto esse prendono origine da cellule indifferenziate del compartimento legamentoso e dell'osso. La differenziazione cellulare durante lo sviluppo del parodonto viene controllata in parte da interazioni epitelio-mesenchimali che danno origine a specifici segnali deputati al controllo selettivo nel tempo e nello spazio di elementi cellulari ben definiti.

Dall'altro lato i meccanismi rigenerativi vengono regolati da un ampio spettro di informazioni molecolari e di citochine specifiche presenti soprattutto a livello della matrice extracellulare di ogni singola componente dei tessuti che formano il parodonto nel suo complesso, inducendo così gli elementi precursori a risposte selettive e non. Ciò dimostra come tutti quei "segnali" che sono all'origine dello sviluppo dei tessuti parodontali vadano inevitabilmente persi al termine appunto della formazione di questi e che non possono, dunque, ritrovarsi durante i processi rigenerativi.

La ricerca attuale, infatti, si sta concentrando sempre di più sull'aspetto prettamente biochimico dei fenomeni riparativi parodontali, studiando, identificando ed isolando appunto tutte quelle molecole cosiddette "informazionali" presenti nella matrice extracellulare di questi tessuti, la conoscenza delle quali potrà aprire ad ulteriori orizzonti in tema di rigenerazione.

A. PILLONI

## MALATTIE INFETTIVE

REZZA G. (Epidemiologo, Istituto Superiore di Sanità, Roma): *Hantavirus*. Il Giornale del Medico, 1, 1994.

È un virus di cui si cominciò a parlare negli anni Cinquanta, durante la guerra di Corea, quando infettò migliaia di soldati americani e provocò prevalente coinvolgimento renale e sindrome emorragica.

Il contagio è sia aereo che orofecale e l'ospite principale è un roditore, il "*Peromyscus maniculatus*".

Oggi, c'informa l'A., a partire dal maggio 1993 sono stati segnalati nuovi casi negli USA precisamente in Nuovo Messico, Arizona e Utah, ma a sintomatologia prevalentemente respiratoria (febbre, mialgie, cefalea e tosse, seguite da sintomi di insufficienza respiratoria).

Nel Nuovo Messico un medico constatò il decesso per insufficienza respiratoria di due persone abitanti nello stesso caseggiato a distanza di cinque giorni uno dall'altro. Furono eseguiti tutti i test possibili per agenti batterici e virali (compreso quello della peste), con esito negativo. L'esame radiografico dava un quadro di infiltrato polmonare interstiziale bilaterale. I rilievi autopsici nei casi venuti a morte davano edema polmonare non cardiogeno. I più colpiti erano stati indiani Navajo delle riserve.

Il materiale biologico inviato al Centro di Atlanta rivelò infine la natura dell'agente etiologico: virus di Hantan (ovvero hantavirus) in una varietà non ancora conosciuta.

Il roditore incriminato – e quindi il virus – è abbastanza diffuso: negli USA prevale negli Stati del Sud Ovest, ma, come abbiamo visto, è presente anche in Asia, né è sconosciuto in Africa e in Europa.

Alla fine di ottobre del 1993 risulta notificato un totale di 42 casi, di cui 26 deceduti (62%).

Finora non è stato reperito un antibiotico specifico, ma la ribavirina edv. farebbe sperare molto bene.

Sono state naturalmente messe in atto misure profilattiche da parte delle autorità sanitarie, al fine di ridurre al minimo le possibilità di contatto col roditore incriminato.

È consolante constatare che siffatti focolai epidemici non hanno niente a che fare con una nuova pandemia.

Ad ogni modo l'A. conclude esortando a "non

abbassare la guardia" di fronte alle nuove malattie infettive, combattendo il pregiudizio che tali malattie siano un ricordo del passato o solo appannaggio del terzo mondo.

C. DE SANTIS

## MEDICINA SOCIALE

VERGANI C. (Cattedra di Gerontologia e Geriatria, Università Milano): *Qualità di vita e fattori macrosociali*. Rivista del Medico Pratico, 477, Gerontologia 62 – 1994.

In una società come l'attuale, in cui circa l'80° dei nati sopravvive al di là dei 65 anni, la qualità della vita in età avanzata è un argomento d'importanza primaria: quindi comprimere la disabilità verso il termine della vita è la sfida della Geriatria e di tutta la Medicina.

L'A. ci familiarizza coi termini "health expectancy", che esprime l'attesa di vita sana alla nascita, e "quality-adjusted life expectancy", che invece è un indice ponderato della probabilità di mantenersi autonomi nel proprio ambiente di vita (Wilkins e Adams).

Giocano un ruolo determinante le abitudini comportamentali ma anche i fattori macrosociali.

Secondo lo studio canadese dei già citati Wilkins e Adams, fra i soggetti a reddito più alto e quelli a reddito più basso ci sono 5 anni di differenza nell'attesa di vita; 7,7 anni nella "quality-adjusted life expectancy"; 11 anni nella "health expectancy".

L'A. ricorda, tornando all'Italia, che secondo la "Commissione sulla Povertà e l'Emarginazione" istituita dal 1990 presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri, esistono circa 9 milioni di persone con reddito mensile inferiore alle 600.000 lire, il 19% delle quali è costituito da ultrasessantacinquenni. Al di sopra dei 75 anni il 28% sono poveri.

Molto opportunamente l'A. definisce "un'altra povertà" il basso livello d'istruzione, e cita un'indagine dell'ISTAT riferita agli anni 1987-91, da cui si desume che nella fascia di età dai 65 ai 74 anni il 52% ha conseguito la licenza elementare, il 22% sa solo leggere e scrivere e il 3,5% è analfabeta; a di sopra dei



75 anni le rispettive percentuali sono del 41%, del 34,9% e dell'8,9%.

Questi dati suggeriscono all'A. la significativa osservazione che nell'anziano gran parte dell'handicap (secondo alcuni il 40%) non è da attribuire al solo naturale invecchiamento ma è un fenomeno indotto dalla società.

Corollario di quanto sopra è che migliorare le

condizioni di vita dell'anziano non è solo un problema sanitario, ma comporta anche interventi sul sociale.

L'A. non si nasconde che si tratta di impresa ardua, ma perseguire il fine di un'immagine più positiva dell'anziano è certamente nell'interesse di tutta la nostra società.

C. DE SANTIS

## SOMMARI DI RIVISTE MEDICO-MILITARI

a cura di D.M. Monaco

### INTERNAZIONALE

OPLITAI (A. VI, N. 6/1993): *Piccininno A.*: Ruolo della Sanità Militare Italiana in situazioni d'emergenza; *Piccininno A.*: La cooperazione civile-militare nella NATO per l'intervento nelle maxi-emergenze; *Amadei F.*: Prospettive poco rassicuranti sugli aggressivi chimici; *Sandroni C., Cucurachi M. e coll.*: Le intossicazioni collettive per inalazione: eziologia, fisiopatologia e prime misure di soccorso; *Sandroni C., Cucurachi M. e coll.*: Ruolo dei centri antiveleni nei management degli incidenti chimici; *Biffoli F., Dal Poggetto L. e coll.*: Vecchie e nuove tecnologie per il trasporto sanitario; *Tontoli F.*: L'ospedale da campo dell'esercito italiano: recenti innovazioni tecnologiche; *Scorretti M., Bologna P.*: Uso dell'elicottero nelle emergenze cardiologiche in zone disagiate del centro Italia. Analisi della casistica di 10 anni di attività del S.A.R. (15° stormo dell'Aeronautica Militare Italiana); *Buchli E., Melorio T.*: Progetto riabilitativo "risveglio"; *Chinelli E., Gallo C. e coll.*: Su un caso di ellittocitosi costituzionale.

### JUGOSLAVIA

VOJNOSANITETSKI PREGLED (V. 51, N. 1/1994): *Ignjatovic D.*: Lesioni da scoppio dell'intestino nei traumi addominali; *Stankovic N., Scekcic M. e coll.*: Il trattamento chirurgico delle lesioni di guerra del

colon e del retto; *Adanja B., Jarebinski M. e coll.*: Tasso di mortalità causato dal cancro esofageo a Belgrado nel periodo 1975-1989; *Jovanovic D., Pantovic R. e coll.*: L'insufficienza renale acuta nella glomerulonefrite post-streptococcica e la sua importanza nella valutazione dell'evoluzione della malattia negli adulti; *Pikula Z., Knezevic Z.*: Le IgM - ISAGA nella sierodiagnosi della toxoplasmosi; *Poprzen V., Popovic R., Antunovic M.*: Preparazione e dosaggio di una soluzione di fibronogeno; *Jovic A., Ivanisevic V.*: Meccanismi molecolari nell'epilessia e possibilità di correzioni terapeutiche; *Mitrovic D., Popovic M. e coll.*: La vasculite sistemica; *Preradovic M., Bjelica N., Eror S.*: La riabilitazione sociale dei pazienti psichiatrici; *Krstic Lj., Cobeljic M. e coll.*: La trasmissione delle infezioni virali mediante il cibo; *Todoric M., Cvorovic N. e coll.*: Una embolia arteriosa causata da un proiettile di fucile penetrante e migrante attraverso l'aorta toracica; *Tatic V., Markovic Lj. e coll.*: Lo schwannoma intraosseo; *Tavcar I., Andelkovic Z. e coll.*: La nesidioblastosi pancreatica come causa di ipoglicemia iper-insulinica negli adulti.

### MESSICO

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (V. 48, N. 1/1994): *Calderon Ortiz J. de J.*: Sistemizzazione per la diagnosi e la cura del paziente con trauma cranio-facciale; *Lopez Marines F.J., Rodriguez Gomez J.L. e coll.*:

Ricerca dello *Streptococcus mutans* e sua correlazione con la carie dentaria nei Cadetti della Scuola Militare di Odontologia; *Garciduenas Fuentes M.*: Studio comparativo di due tecniche differenti di strumentazione usata in condotti curvi e misura della curvatura radicolare; *Zamora Chumacero S.*: Il trauma cranico (in audiometria) nei piloti di elicottero del 209° Gruppo Squadroni di ricerca e soccorso aereo; *Aguilar Ramirez J.R., Alcantara Pedraza R.A. e coll.*: Fistola portosistemica con protesi intraepatica per via transgiugulare. Comunicazione del 1° caso in Messico e rassegna della Letteratura; *Gonzalez Ramirez M.G.*: Accessi chirurgici attuali alla fossa cranica e strutture vicine.

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (N. 1/1994)  
Supplemento di "Storia della Medicina" dedicato al Dottor Nicolas Leon Calderon (1859-1929).

## REPUBBLICA FEDERALE TEDESCA

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 38, N. 1/1994): *Desch G.*: Tendenze attuali nel Servizio Sanitario dell'Esercito Federale; *Kröll W., Polz W., Schimetta W.*: Linee guida per il trattamento di uno shock ipovolemico in occasione di disastro; *Kröll W., List W.F.*: Anestesia e analgesia in caso di disastro; *Roscheck H., Marohl K. e coll.*: Miglioramenti prognostici nella chirurgia di resezione dell'esofago: una sfida alla collaborazione chirurgico-anestesiologica; *Schröder J.P., Faulde M., Sobe D.*: Valutazione di un filtro-immunometodo per la diagnosi precoce sierologica.

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 38, N. 2/1994): *Hartmann V.*: Epidemiologia di malattie tropicali in Somalia. Parassitologia ed Entomologia mediche nel Corno d'Africa; *Ferrari M., Ensink F.B. e coll.*: Adattamento di parametri di forza isocinetici nell'addestramento di base; *Hald H.J.*: Modifiche degenerative della colonna lombare da carichi "g" - Un paragone tra equipaggi di aerei da caccia e da trasporto; *Tomczak R., Leibing U. e coll.*: L'artrosinografia dell'articolazione tibio-tarsica operata ed alterata in senso degenerativo; *Büttner H., Hartmann M.*: Aspetti urologici della pratica del medico di reparto di truppa: il varicocele.

## ROMANIA

REVISTA DE MEDICINA MILITARA (N. 1/1993): *Banacu I., Carstocea B. e coll.*: La cataratta. Impianto dei cristallini artificiali. Indicazioni, tecniche, modelli, complicazioni, tolleranze e risultati; *Horge I., Jelic C. e coll.*: La cheratopatia edematosa e l'impianto del cristallino artificiale; *Vlad Gh., Ionus A.*: L'esperienza acquisita negli ultimi 10 anni nella chirurgia della cataratta; *Gudet A., Olag Z.*: Il trattamento chirurgico delle cataratte a seguito di lesioni perforanti; *Tuican V.*: Responsabilità individuale e salute dei denti e del parodontio; *Ionita S., Ionita R., Bodnar C.*: Alcuni aspetti di protezione antimicrobica nelle preparazioni protesiche; *Bobulescu E., Verdes L., Calin D.*: La diagnosi di cancro gastrico precoce fra utopia e realtà; *Andritoiu Al.*: Somiglianze e differenze fra la cardiomiopatia ipertrofica e la cardiopatia ipertensiva; *Popa Al., Rosu V. e coll.*: L'insufficienza renale acuta funzionale a seguito di operazioni sul cuore con by-pass cardiovascolare; *Manastireanu D.*: Livelli di rischio anestesico-chirurgico; *Mircioiu C., Lovin I., Ionescu-Stoian Al.*: Studio sulla stabilità di una preparazione decontaminante polivalente per mucose. Compatibilità dei componenti; *Lazar V.*: L'informatica medica nella pratica medico-militare; *Nastoiu I., Anton M.*: Partecipazione del Centro di Medicina Aeronautica di Bucarest al Congresso dell'Accademia Internazionale di Medicina Aerospaziale nel periodo 1972-1991.

REVISTA DE MEDICINA MILITARA (N. 2/1993): *Burlui V., Iftenie G., Stadoleanu C.*: Capacità adesiva dei lavori di protesi odontoiatrica deficitari; *Ionita S., Petre Al., Ionescu A.*: Procedimenti protesici di emergenza nella mancanza di un singolo dente frontale; *Andreescu C., Iliescu A.*: Cementi vetrosi a ionomeri usati nella pratica stomatologica; *Andreescu C., Iliescu A., Greabu M.*: Uso dei condizionatori nel trattamento delle lesioni della dentina; *Tuican V.*: Il fumo e le condizioni di integrità del parodontio; *Ionita I., Steiner N. e coll.*: Studio dell'azione della vaccinazione anti-influenzale nei riguardi della morbilità da infezioni virali acute delle vie aeree superiori in un campione di studenti della Scuola Militare secondaria nell'inverno 1921-92; *Niculescu Gh.*: Possibilità e limiti riguardanti l'uso di lembi di osso nella chirurgia riparatrice degli arti; *Manastireanu D.*: L'autotrasfusione: possibilità e prospettive;



*Surdulescu St., Melinite D.*: Problemi di anestesia e di cura intensiva su pazienti gravi con complicazioni durante l'evoluzione post-chirurgica in chirurgia generale; *Mitreă N., Craciunescu S., Andries A.*: Lo stress ossidativo in alcune affezioni epatiche; *Carp C., Ginghina C. e coll.*: L'endocardite infettiva in pazienti portatori di protesi valvolari; *Blezu A.V., Dancescu D., Singer D.*: La diagnosi ed alcune questioni sollevate da un pachimeningioma; *Andritoiu A.*: L'ecografia bidimensionale nell'infarto miocardico. Diagnosi ed applicabilità prognostica; *Teodorescu R.*: Approccio di cognizione e comportamento della famiglia del paziente schizofrenico.

## RUSSIA

VOIENNO-MEDITSINSKY ZHURNAL (N. 11/1993): *Minin A.A., Abushinov V.V.*: Tendenze basilari verso la creazione di un sistema territoriale di assistenza sanitaria d'emergenza in situazioni estreme; *Malyshev V.P., Burdakov N.I. e coll.*: Possibili conseguenze di catastrofi tossiche; *Grigoryev Yu.K., Belkov S.A.*: Modifiche dello stato immunologico nel personale che ha eliminato le conseguenze del disastro di Chernobyl; *Yevdokimov I.K.*: Caratteristiche cliniche delle manifestazioni precoci dell'influenza radioattiva nei bambini; *Zhilyaev E.G., Legueza V.I., Abdul' Yu.A.*: L'efficacia dei prodotti farmaceutici per la protezione dell'organismo umano contro piccole dosi di irradiazione; *Boby B.V.*: Schema di spiegamento e funzione di una sezione di sgombrò di una Unità Sanitaria Locale di ricovero; *Divakov Yu.G., Kryukov V.I.*: Alcune questioni riguardanti il miglioramento dell'addestramento al combattimento e dell'addestramento speciale nel servizio sanitario; *Maksimova T.G., Strel'Chionok A.F., Stolyarov A.B.*: Modelli statistici, indici ed aspetti caratteristici di un processo di movimento naturale di feriti leggeri; *Nechaev E.A., Gritsanov A.I., Fomin N.F.*: Questioni controverse di terminologia in traumatologia chirurgica di combattimento; *Kaleko S.P., Ryzhkov S.V. e coll.*: Reazioni e complicazioni dell'apparato plasmocitoforetico; *Kirillov M.M., Shepelenko A.F.*: Possibilità di diagnosi e cura della patologia del polmone e del cuore nei traumi del torace in condizioni di stazionarietà terapeutica; *Lobzin Yu.V., Makhnev M.V., Bondarev E.B.*: Stato funzionale e capacità di prestazioni nei convalescenti a seguito di pseudo tubercolosi; *Anisimov*

*A.P.*: La questione riguardante l'evidenziazione virale accelerata delle colture di *Yersinia pestis* nel controllo epizootologico delle sorgenti naturali della peste; *Shostak V.I., Yan'Shin L.A.*: La capacità di prestazione militare e professionale come oggetto del lavoro del medico militare; *Diakonov M.M., Skorniyakov V.V., Shabalin V.A.*: Questioni di terminologia sul problema dell'abitabilità nelle armerie e negli oggetti di tecnica militare; *Andrienko Yu.I., Nekhayev A.S.*: Valutazione comparativa dei risultati dell'esame dello stato funzionale mediante il metodo della riorespirazione e con l'aiuto della prova da carico; *Ermakova L.G., Kudryavtseva V.I. e coll.*: Applicazione di metodi biochimici ed immunologici incruenti per la valutazione dello stato di tensione di un pilota; *Balin V.N.*: L'equipaggiamento stomatologico ed i materiali "Heraeus-Kulzer"; *Anan'Yev A.P.*: Rassegne dell'applicazione di strumenti dosimetrici e radiometrici negli stabilimenti epidemiologici medico-militari.

## U.S.A.

MILITARY MEDICINE (V. 158, N. 8/1993)/*Thomson J.D., Lisecki E.J.*: Lesioni ed incidenti mortali fra i collezionisti di ricordi di guerra nell'operazione "Tempesta del Deserto"; *Leedham C.S., Blood C.G., Newland D.*: Analisi descrittiva delle ferite dei Marines U.S. trattate presso le installazioni di 2° livello nel teatro di operazioni del Kuwait; *Maloney J.P., Allanach B.C. e coll.*: Cura ed assistenza dei pazienti quando le esigenze di personale sono superiori alla loro disponibilità; *Perconte S.T., Wilson A.T. e coll.*: Sintomi psicologici e di stress di guerra fra i riservisti dispiegati e non dispiegati a seguito della guerra del Golfo Persico; *Enzenauer R.A., Wolter A. e coll.*: La cheratotomia radiale nel soldato aviatore; *Rosse R.B., Kleinberg A.W., Deutsch S.I.*: Sintomi positivi e negativi di schizofrenia come fattori di predizione della lunghezza del servizio militare: uno studio retrospettivo; *Engel C.C., Jr., Campbell S.J.*: La revitalizzazione della divisione di salute mentale in guarnigione: una prospettiva dopo la "Tempesta del Deserto"; *Lazarus A.A., Duckett J.G.*: Utilizzazione di ventilatori portatili negli ospedali della zona di combattimento; *Fitzgerald M.L., Braudaway C.A. e coll.*: La valutazione dei fatti relativi all'evento di combattimento causa del trauma: un intervento terapeutico; *Sweeney W.B., Krafte-Jacobs B.*

*e coll.:* Il soldato in servizio affetto da stitichezza: prevalenza fra le truppe U.S. dispiegate; *Lewis J.S.:* Elaborazione della bozza di uno schema di nutrizione parenterale mediante l'utilizzazione di un processo di constatazione da parte del medico; *Lattimore M.R., Jr., Schrimsher R.H.:* Distribuzione ed incidenza dei vizi di refrazione fra gli aviatori dell'Esercito U.S.; *Mainous A.G. III, Bertolino J.G.:* Malattie croniche comuni tra i veterani e i non veterani del periodo del Vietnam; *Roberts G.K., Bullian M.E.:* Capacità protettiva del sistema di corazzatura personale militare standard

U.S., il giubbotto a frammentazione delle truppe terrestri contro i comuni proiettili di piccole armi; *Nuzumlali M.E., Köse H., Demirel D.:* La chiusura primaria di ferite da armi da fuoco causate da fucili con proiettili ad alta velocità; *Tharion W.J., Rice V. e coll.:* Gli effetti del trasporto mediante barella sulla esecuzione di tiri col fucile; *Ayres W.W., Duda J.:* La diagnosi differenziale di *Staphylococcus aureus* da *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus saprophyticus* mediante il colorante "Alphazurine A".

## NOTIZIARIO

---

### CONGRESSI

#### Seminario di Studi

#### **INVALIDITÀ CIVILE ED HANDICAP Bologna, 28-29 Aprile 1994**

*Giovedì 28*

Le iniziative dell'Istituto Nazionale di Assistenza Sociale per la tutela medico-legale  
Erminio CHIOFFI (Vice Presidente INAS-CISL)

#### **L'INVALIDITÀ CIVILE E LA SUA VALUTAZIONE**

L'invalidità civile. Nozione ed elementi costitutivi. La capacità lavorativa nelle sue diverse forme  
Prof. Maurizio FALLANI (Direttore dell'Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni)

La difficoltà a svolgere i compiti e le funzioni proprie dell'età  
Dott.ssa Maria Grazia MARANGHI

La normativa sull'accertamento dell'invalidità civile. Gli accertamenti sanitari e la certificazione medica  
Prof. Maurizio FALLANI

La valutazione tabellare ed il concorso di cause

I benefici economici ed il collocamento obbligatorio (difficoltà operative)

Dott. Alessandro ALBERANI (Segretario CISL di Bologna)

*Venerdì 29*

#### **LA TUTELA DELL'HANDICAP E LA LEGGE 104/92**

La nozione di Handicap e la classificazione OMS  
Prof. Maurizio FALLANI e Dott.ssa Maria Grazia MARANGHI

La legge quadro per la tutela dell'Handicap ed il suo ambito di applicazione. Menomazione e disabilità come causa di Handicap. INAS

L'Handicap ed i bisogni correlati  
Prof. Maurizio FALLANI

Conclusioni  
Carlo BIFFI (Presidente INAS-CISL)



## GIORNATE CARDIOLOGICHE ROMANE

Roma, 4 -6 Maggio 1994

"Le Giornate" si sono svolte presso l'Hotel Excelsior.

### PROGRAMMA

*Mercoledì 4*

*Presidente: A. DAGIANTI (Roma)*

BASI RAZIONALI DEL TRATTAMENTO CON  
ACE-INIBITORI DELL'INFARTO MIOCARDICO  
ACUTO

S. DALLA VOLTA (Padova)

Simposio

### RIMODELLAMENTO POST-INFARTUALE

*Moderatori: P.F. FAZZINI (Firenze) – P.L. PRATI (Roma)*

Rimodellamento post-infartuale: definizione ed aspetti  
anatomico-patologici

P. GALLO (Roma)

Rimodellamento ventricolare sinistro dopo infarto  
miocardico: conseguenze funzionali

R. SCOGNAMIGLIO, G. FASOLI, S. NISTRI, S. DALLA VOLTA  
(Padova)

Rimodellamento post-infartuale: valutazione non  
invasiva

P.G. PINO, P. CELLI, F. SEBASTIANI, M. CASTELLARI, G.  
JACOVELLA (Roma)

Possibilità di influenzare il rimodellamento  
ventricolare post-infartuale

A. BARSOTTI, P. DI NAPOLI, F.L. DINI, E. DI GIROLAMO,  
S. GALLINA (Chieti)

Miglioramento della funzione diastolica in pazienti  
post-infartuali. Risultati dello studio DEFIANT

S. ILICETO, P. RIZZON (Bari)

Consegna del Premio "Giornate Cardiologiche Roma-  
ne - 1994" alla migliore comunicazione presentata

Lettura

*Presidente: F. ROVELLI (Milano)*

DALLA LESIONE ATEROSCLEROTICA ALLA  
MANIFESTAZIONE CLINICA DELLA MALATTIA.  
LA VERA CAUSA DELL'ANGINA INSTABILE

G.G. NERI SERNERI (Firenze)

*Giovedì 5*

Simposio

LO SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIVO  
GRAVE

*Moderatori: P.P. CAMPA (Roma) – B. MARINO (Roma)*

Definizione, storia naturale ed elementi di valutazio-  
ne prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco  
A. BOCCANELLI, G. CACCIATORE, F. ALIBI, C. CECCHETTI  
(Roma)

Alterazioni neurormonali e metaboliche nello  
scompenso congestizio grave

A. BRANZI, C. RAPEZZI, N. GALIÈ (Bologna)

La terapia farmacologica dello scompenso cardiaco  
congestizio

B. TRIMARCO, C. MORISCO (Napoli)

I betabloccanti nello scompenso cardiaco: quali van-  
taggi e quali limiti?

F. CAMERINI, G.F. SINAGRA, A. PERKAN, A. DI LENARDA,  
G. LARDIERI, M. ZECCHIN, G. SECOLI, S. RAKAR (Trie-  
ste)

L'ultrafiltrazione nell'insufficienza cardiaca  
congestizia: suggerimenti di terapia e di fisiopatologia  
M.D. GUAZZI (Milano)

Lo scompenso cardiaco congestivo grave: aiuti mecca-  
nici

A. GAVAZZI, L. MARTINELLI, R. MARIONI, F. PAGANI, C.  
CAMPANA, M. RINALDI, C. PEDERZOLLI, M. VIGANÒ  
(Pavia)

Lo scompenso cardiaco cronico congestizio grave: ruolo della cardiocirurgia

P. BIGLIOLI, F. ALAMANNI, A. PAROLARI, P. GEROMETTA, A. SALA, V. ARENA (Milano)

È possibile modificare la storia naturale dello scompenso?

F. FEDELE (Roma)

## COMUNICAZIONE

*Moderatori:* P. LEGA (Roma) – G. MARSOCCI (Roma)

Il CKMB massa sierico: marker sensibile e specifico di infarto miocardico acuto

L. ZULLI, C. BARLETTA, M. DE SIMONE, G.P. MARTINELLI, P. FELLI, G.P. DI BARTOLOMEI, P. GIUDICEANDREA, Q. TOZZI, R. RICCI, F. COLACE (Roma)

Aritmie ipercinetiche sopraventricolari nell'infarto miocardico acuto: valutazione prognostica e correlazione con l'evoluzione ecocardiografica

A. BANDIERA, S. ROSANIO, M. TOCCHI, G. FALVO, A. DAGIANTI (Roma)

Evoluzione della funzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto trombolizzato: relazione con la vitalità miocardica nell'area di necrosi

M. D'URBANO, F. CAFIERO, C. CASTELLI, F. CAMMELLI, G.L. SPREAFICO, S. ROMANO (Legnano-MI)

Esperienza sull'impiego dell'angioplastica coronarica diretta nell'infarto miocardico acuto

C. SANTI, P. ROSSI, C. BOYER, J.C. NEBUNU, F. COLLET, H. ESCOJIDO, L. BRANDI\*, R. LODI\* (Marsiglia, Francia, \*Modena)

Effetti del captopril associato a metoprololo durante trombolisi

G. RINCIARI, V. BUCCA, F. PIPITONE, R. CARACAUSSI, S. PATERNA, P. DI PASQUALE (Palermo)

Tallio-201 SPECT a riposo per l'identificazione della vitalità miocardica in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra: confronto con la reiniezione dopo sforzo

A.R. GALASSI, G. CENTAMORE, F. LIBERTI, A. COPPOLA, M. FRANCO, S. MUSUMECI, A. GALASSI (Catania)

Valutazione della riserva coronarica con metodica transesofagea durante test eco-adenosina. Confronto con il test ecodipiridamolo

G. GUAGNOZZI, A. GALATI, C. COLETTA, G. GRECO, R. RICCI, V. CECI (Roma)

Malattia dislipidemica: valutazione dell'albero coronarico mediante eco intravasale di 100 soggetti di età inferiore ai 30 anni

C. SANTI, L. BRANDI, R. LODI (Modena)

Valutazione dopo 1 e 3 mesi di trattamento degli effetti della riduzione della colesterolemia sull'ischemia miocardica in pazienti con angina stabile da sforzo ed ipercolesterolemia lieve

V. GRECO, G. CARRERAS, M. DE DIVITIIS, S. MONTEFUSCO, R. GAROFALO, V. LIGUORI (Napoli)

Concentrazione della LpAl in pazienti affetti da cardiopatia coronarica angiograficamente documentata

G. PANNITTERI, A. MONTALI, G.L. VEGA\*, S.M. GRUNDY\*, F. CAMPAGNA, G.C. MEONI, P.P. CAMPA, B. MARINO, G. RICCI (Roma, \*Dallas-TX, USA)

Cardiopatia ischemica e fattori di rischio lipidico

G. MARTINES, A. AZZARRI (Chieti)

Fattori di rischio operatorio in pazienti con angina instabile

A. PENTA DE PEPPO, M.D. PIERRI, E. CAPRARA, A. PELLEGRINO, M. PERSIANI, F. TOMAI, L. CHIARIELLO (Roma)

## Lettura

*Presidente:* G. MATTIOLI (Modena)

## TROMBOLISI 1994: INTERROGATIVI

E. GERACI (Palermo)

## Simposio

## ECOCARDIOGRAFIA TRANS-ESOFAGEA

*Moderatori:* A. GROSSI (Milano) – P. ZARDINI (Verona)



Ecocardiografia trans-esofagea: strumenti e tecnica  
E. AMICI, D. BARAGLI, G. GAMBELLI (Roma)

Ecocardiografia trans-esofagea: le immagini  
E. GIOVANNINI, M. DI SEGNI, G. MINARDI, L. BOCCARDI,  
E. PUCCI, A. CHIANTERA (Roma)

Ecocardiografia trans-esofagea: indicazioni  
L. AGATI (Roma)

L'ecocardiografia intra-operatoria  
A. PEZZANO (Milano)

Ecocardiografia trans-esofagea intra-operatoria: il  
parere del chirurgo  
N. SPAMPINATO (Napoli)

*Venerdì 6*

Simposio

VALUTAZIONE FUNZIONALE POST-INFARTUALE

*Moderatori:* G. GIUFFRIDA (Catania) – A. MASERI (Roma)

Valutazione funzionale post-infartuale: finalità e tem-  
po di esecuzione  
B. CARÙ (Tradate-VA)

Valutazione clinica e strumentale del danno miocardico  
F. CREA, V. PASCERI (Roma)

La stratificazione prognostica dopo infarto miocardico  
acuto: valutazione dell'ischemia residua  
M. PENCO (Roma)

Valutazione funzionale post-infarto: complicazioni  
aritmiche  
A. RAVIELE (Mestre-VE)

Danno psicologico e qualità della vita nel post-infarto  
S. SCARDI (Trieste)

Valutazione funzionale post-infartuale: quando è ne-  
cessaria una valutazione del danno anatomico delle  
coronarie?  
P.A. GIOFFÈ, F. TOMAI, A. GASPARDONE, F. VERSACI, A.  
PENTA DE PEPPO (Roma)

Lettura

*Presidente:* M. MARIANI (Pisa)

VALUTAZIONE FUNZIONALE E POST-  
INFARTUALE: LINEE DIRETTIVE TERAPEU-  
TICHE IN RAPPORTO AI DATI DELLA VALUTA-  
ZIONE FUNZIONALE  
G.P. TREVI (Novara)

Comunicazioni

*Moderatori:* V. CECI (Roma) – S.F. VAJOLA (Roma)

Ridotto incremento di adrenalina plasmatica al mas-  
simo sforzo nei portatori asintomatici di  
cardiomiopatia dilatativa familiare  
E. ZACHARA, G.P. CARBONI, M. PIZZARELLI, R. CAPODIFERRO,  
M.C. LUCIANETTI, A. PARMA, P.L. PRATI (Roma)

Rapporto ventilazione-perfusione polmonare con e  
senza nitrati in pazienti con insufficienza cardiaca  
grave  
L. DE BIASE, L. SULPIZII, M. BANCII, A. NOTTE, G. DE  
VINCENTIS, C. GENTILE, M. IERARDI, M.P. NOTARI, P.  
PIZZICHINI, F. SCOPINARO, P.P. CAMPA (Roma)

Potenziali tardivi atriali e fibrillazione atriale  
parossistica nell'ipertensione lieve-moderata  
A. AURITI, N. ASPROMONTE, G. GUAGNOZZI, V. CECI (Roma)

Adattamenti precoci della funzione ventricolare sini-  
stra nell'ipertensione arteriosa borderline e lieve di  
recente insorgenza  
G.M. CIAVARELLA, A. BUIARELLI, A. GEORGACOPOULOS,  
A. FERRUCCI, F. MESSA, S. STRANO, A. MARCHESELLI, G.  
CALCAGNINI (Roma)

Adattamenti emodinamici in ipertesi dopo espansio-  
ne di volume e restrizione sodica  
M. CRIVARO, M. OLIVIERO, R. GRECO, V. PALMIERI, P.  
TAMMARO, A. CELENTANO, O. DE DIVITIIS (Napoli)

Ruolo della pressione arteriosa e dei fattori umorali  
nello sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra nel  
paziente iperteso  
R. NAMI, F. PANZA, M.S. CAMPAGNA, M.B. FRANCI, R.  
GIANNACE, S. MONDILLO, C. GENNARI (Siena)

Rapporto tra ipertrofia ventricolare sinistra e alterazioni vascolari periferiche nella ipertensione arteriosa: importanza del fattore tempo  
F.L. CICIARELLO, F. FEDELE, S. ROSANIO, E. SQUILLACE, A. DAGIANTI (Roma)

Analisi settoriale dell'attivazione atriale in pazienti con cardiopatia ischemica e fibrillazione atriale parossistica  
M. VILLANI, G. IANNUCCI, F.M. DI PAOLO, C. CICERONI, R. DE LUCA, S. IANNUZZI, M.P. SALERNO, A. SCIACCA, G. BACIARELLO (Roma)

Valutazione della vulnerabilità atriale allo studio elettrofisiologico transesofageo in pazienti con fibrillazione atriale parossistica  
M.S. FERA, A. CARUNCHIO, A. MAZZA, M. BURATTINI, V. CECI (Roma)

Valore predittivo dell'onda P "signal-averaged" nello studio dell'efficacia dei farmaci antiaritmici di classe IC  
N. APROMONTE, A. AURITI, V. CECI (Roma)

Profilassi delle recidive di fibrillazione atriale parossistica guidata dallo studio elettrofarmacologico transesofageo  
M.S. FERA, A. CARUNCHIO, A. MAZZA, M. BURATTINI, V. CECI (Roma)

È possibile attuare la terapia trombolitica nell'ictus trombo-embolico in un ospedale generale di zona?  
V. BALDO, A.M. CRICONIA, M. BATTISTA, C. REA, E. BALDO (Roma)

#### Lettura

*Presidente:* V. RULLI (Roma)

LA RIABILITAZIONE CARDIOLOGICA IN ITALIA: ATTUALITÀ E PROSPETTIVE  
L. TAVAZZI (Montescano-PV)

#### Simposio

TERAPIA NON FARMACOLOGICA DELLE ARITMIE

*Moderatori:* R. LODI (Modena) – M. PISTOIESE (Roma)

Ablazione: tecnica, risultati e rischi nella terapia non farmacologica delle aritmie

F. GAITA, F. LAMBERTI, R. RICCARDI, M. SCAGLIONE (Asti)

Defibrillatore automatico: apparecchio e tecniche di impianto

M. SANTINI, C. PANDOZI, P. LILLA DELLA MONICA (Roma)

Il defibrillatore automatico impiantabile: rischi e difficoltà di gestione

F. BELLOCCI, G. PELARGONIO (Roma)

Defibrillatore automatico: indicazioni e risultati

A. AURICCHIO, A. SCAFURI, A. PENTA DE PEPPA, P.A. GIOFFRÈ, L. CHIARIELLO (Roma)

Defibrillatore automatico: conclusioni negative e positive di un clinico

E. PICCOLO (Mestre-VE)

Chirurgia delle tachiaritmie sopraventricolari

F. POSSATI, F. ALESSANDRINI (Roma)

Trattamento chirurgico delle aritmie ventricolari

M. TOSCANO, G. LISI (Siena)

### III CONVEGNO INTERNAZIONALE IL PREZZO DELL'UOMO Il risarcimento delle macrolesioni Pisa, 5-7 Maggio 1994

Il Convegno medico-giuridico, che si è svolto presso il Palazzo dei Congressi di Pisa, ha esaminato i criteri di liquidazione e gli aspetti morali e penali nelle lesioni altamente invalidanti o mortali, mettendo a confronto i maggiori relatori del nostro Paese con esperti europei.

*Presidente:* Prof. Fernando SANTOSUOSSO  
(Giudice della Corte Costituzionale)

*Giovedì 5*

Inaugurazione del Convegno



## Prolusione

Prof. Eugenio RIPEPE

Preside della Facoltà di Giurisprudenza, Università di Pisa

Prof. Francesco Donato BUSNELLI

Ordinario di Diritto Civile Scuola Superiore di Studi Universitari e di Perfezionamento, S. Anna di Pisa

Prof. Mauro BARNI

Ordinario di Medicina Legale, Università di Siena

## Testimonianza

Avv. Luca PANCALLI

Presidente Fisaps (Federazione Italiana Sportiva Automobili Patenti Speciali)

## Lecture Magistrali

### SANZIONI ETICHE E GIURIDICHE DELLE MACROLESIONI

Mons. Enrico CHIAVACCI

Professore di Teologia Morale, Studio Teologico Fiorentino

Prof. Ferrando MANTOVANI

Ordinario di Diritto Penale Comparato, Università di Firenze

Prof. Guido ALPA

Ordinario di Istituzioni di Diritto Privato, Università La Sapienza, Roma

## I Sessione

### IL MACRO DANNO: ASPETTI CLINICI E MEDICO-LEGALI CON PARTICOLARE RIGUARDO ALLE POSSIBILITÀ DI RECUPERO

*Moderatore:* Dr. Giovanni CANNAVÒ  
Medico Legale

Le lesioni cerebrali – Aspetti clinici e possibilità di recupero

Prof. Luigi MURRI

Ordinario di Neurofisiopatologia, Università di Pisa

La valutazione medico-legale del cerebroleso

Prof. Antonio FARNETI

Ordinario di Medicina Legale, Università di Milano

La riabilitazione possibile del motu-leso: costi e durata per quale livello di recupero?

Dr.ssa Barbara QUADRI

Lugano, Svizzera

L'incidenza della protesi sulla valutazione medico-legale

Dr. Luigi MASTROROBERTO

Consulente Centrale Unipol, Bologna

Dr. Maurizio GOVONI

Primario medico-legale Inail, Bologna

I traumi negli anziani: dalla microlesione alla macromenomazione. Valutazione medico-legale

Prof. Marino BARGAGNA

Ordinario di Medicina Legale, Università di Pisa

Il danno da macrolesione: sostegno sociale e applicazione della legge 104/92

Dr. Francesco CONSIGLIERE

Generale Sanità Militare

## II Sessione

### COMPARAZIONE FRA I CRITERI VALUTATIVI E DI LIQUIDAZIONE NELL'AMBITO EUROPEO

*Moderatore:* Dr. Michele MINIELLO

Direttore Generale Ania

Dr. Hamilton HARPER

Executive Head of Underwriting and Claims – The Lion Insurance Company Limited – Chemsford-Essex, Inghilterra

Dr. Gérard COULOT

Directeur Direction Technique UAP Assurance, La Défence-Paris, Francia

Avv. Niklaus FÜRER  
Vice-Direttore Dipartimento Europa, Winthertur  
Assicurazioni, Svizzera

Dr. Lino SCHEPIS  
Direttore Ramo Sinistri Lloyd Adriatico, Trieste

### CONSEGNA I PREMIO NAZIONALE "M. GIOIA" INDETTO DALLA RIVISTA "THE CORONER"

Presiede  
Prof. Ferdinando ANTONIOTTI

### III Sessione

### IL RISPETTO DEI DIRITTI DEL LESO NEL RISARCIMENTO

*Moderatore:* Dr. Gaetano SCHIAVONE  
Magistrato

La parte lesa nell'ambito del nuovo Codice di Procedura Penale  
Prof. Enrico MARZADURI  
Docente di Diritto Penitenziario, Università di Pisa

Modalità del risarcimento e sua congruità nel settore Rca  
Avv. Gennaro GIANNINI  
Avvocato Giurista, Milano

A single European standard: Harmonising the rules on liability and compensation  
Mr. Mark SCOGGINS  
Solicitor of Davies, Arnold & Cooper, London

Principi costituzionali dell'azione di surroga degli enti previdenziali in materia di danno biologico e di danno morale  
Dr. Francesco BONFIGLIO  
Presidente Sezione Civile Tribunale di Pisa

Orientamenti della giurisprudenza in materia di liquidazione del macrodanno  
Dr. Franco BILE  
Presidente III Sezione Civile Suprema Corte di Cassazione

Conclusioni del Convegno  
Prof. Fernando SANTOSUOSSO  
Giudice della Corte Costituzionale

### 48° CONGRESSO C.I.O.M.R. 1994

*Relazione del Ten.Gen.me. Mario Pulcinelli*

Il 48° Congresso C.I.O.M.R. (Comitato Internazionale Ufficiali Medici Riserva) si è tenuto a Leuven (Belgio) dal 23 al 30 luglio 1994.

La Delegazione Italiana, in assoluto una delle più numerose e delle più assidue fra le altre 12 Delegazioni C.I.O.M.R./N.A.T.O., era composta dai seguenti Ufficiali: T.Gen.Med. Mario PULCINELLI – Vice Presidente CIOMR per l'Italia e Capo Delegazione; Magg.Med. Elio RUCCI – Vice Presidente Internaz. del Comitato Scientifico e Segretario della Delegazione. Ten.Col.Med. Pietro CASATI; Magg. Farm. Domenico MITTIGA; 1° Cap. Farm. Tullio CHECCHIA; Cap. Farm. Marco LICHERI; Cap. Comm. Mauro DE ANGELIS; Cap. Comm. Antonello SANO; Guardiam. Med. Domenico SOLANO.

È opportuno peraltro rilevare come la maggior parte dei Delegati Italiani appartiene alla Croce Rossa Italiana ed in tale veste partecipa ai lavori congressuali. Sarebbe viceversa estremamente opportuno che venisse maggiormente favorita la partecipazione di Ufficiali in congedo provenienti sia dal servizio permanente che dal servizio di complemento.

Grande successo hanno riportato le Relazioni tecniche presentate dai Delegati Italiani, seguite con enorme interesse e richieste da moltissimi Delegati internazionali: T.Gen.Med. M. PULCINELLI su *Disadattamento giovanile e servizio militare*; Magg.Med. E. RUCCI su *Principi guida nelle operazioni di intervento umanitario*; Cap. Comm. M. DE ANGELIS su *Nuove norme giuridiche ed organizzative della donazione di sangue in Italia*; Guardiam.Med. D. SOLANO su *Aspetti sanitari della spedizione italiana in Antartide (corredata da stupende diapositive originali)*.

Sul piano dell'impegno individuale, inoltre, da segnalare l'attività svolta dal Magg.Med. RUCCI, sia nella sua qualità di Segretario della Delegazione sia quale Vice Presidente internazionale del Comitato Scientifico; e dal Cap. Comm. DE ANGELIS quale giudice (assieme al Magg. RUCCI) nella competizione "First-aid".

Dal punto di vista scientifico, è da sottolineare



l'enorme interesse che ha suscitato la giornata monotematica sul tema delle "missioni umanitarie", che sono state trattate non soltanto dal punto di vista sanitario, ma anche e soprattutto dal punto di vista giuridico e del diritto internazionale.

È doveroso e doloroso sottolineare, a questo riguardo, come l'Italia risulti uno dei pochissimi Paesi dell'Alleanza Atlantica che non impiega personale sanitario in congedo (cioè della riserva) in tali missioni umanitarie, alle quali pur partecipa con notevole impegno; in questo il *nostro Paese si dissocia nettamente dalla dottrina d'impiego delle Riserve, vigente negli altri Paesi NATO.*

Di enorme interesse è stata poi la visita all'Ospedale Militare "Regina Astrid" di Bruxelles. Trattasi di una struttura modernissima, costruita solo 15 anni orsono con criteri estremamente moderni per poter essere utilizzata non soltanto per le necessità dei Reparti militari, *ma anche per la popolazione civile, senza alcuna particolare formalità.* In particolare il Centro Grandi ustionati è stato organizzato ed attrezzato (con il determinante concorso anche economico del Ministero della Sanità e del Ministero degli Interni) per fornire soccorso alla popolazione civile; esso assolve al 30% delle intere necessità della popolazione belga. Del pari, aperto integralmente all'uso da parte di tutte le Università belghe è il Centro per l'addestramento al servizio anestesilogico con simulatori computerizzati di straordinaria efficacia, il cui costo (dell'ordine di circa 700.000 milioni!) è stato in gran parte coperto dal Ministero della Pubblica Istruzione.

Sempre sul piano dimostrativo, interessantissima è stata la esercitazione di soccorso sanitario in zona impervia e rocciosa, eseguita dai Reparti paracadutisti nella zona di Marche les Dames (Namur).

Dal punto di vista organizzativo, il Comitato Esecutivo C.I.O.M.R. ha proceduto fra l'altro alla nomina del nuovo Presidente internazionale, nella persona del T.Col.Med. Walter HENNY (Olanda), e del nuovo Presidente eletto, nella persona del Cap. Med. Paula A. RYALS (Stati Uniti).

È stata poi sottolineata l'opportunità che venga data maggior diffusione, sulla stampa medica militare e non, alle iniziative ed ai lavori della C.I.O.M.R.

Ai lavori della C.I.O.M.R., ed in particolare all'organizzazione ed alla realizzazione della competizione first-aid, ha partecipato il T.Col.Med. s.p.e. Dr. Michele ANACLERIO Capo Divisione Medicina dell'Ospedale Policlinico Militare di Roma, incaricato

dell'approntamento della competizione stessa nel corso della Riunione estiva di Roma 1995.

Di grande prestigio, infine, il programma turistico-culturale, culminato con la splendida "Cena di gala".

Per quanto riguarda la Riunione C.I.O.M.R. 1995, che si terrà in Italia, a Roma, dal 16 al 21 luglio, il Gen. PULCINELLI ne ha illustrato il Programma di massima, che è stato molto apprezzato da tutte le Delegazioni. In particolare è stata gradita la giornata a Firenze, con la visita allo Stab. Chim. Farm. Militare ed alla Scuola di Sanità Militare.

In conclusione, un'altra esaltante occasione di incontro e di confronto fra Ufficiali dei Servizi Sanitari di vari Paesi, depositari di tante esperienze e di tante diverse realtà.

### **ACCESSI VASCOLARI PER EMODIALISI Bologna, 23 Settembre 1994**

Il 23 settembre 1994, presso le Nuove Patologie del Policlinico S. Orsola di Bologna, si terrà il Convegno sugli Accessi Vascolari per Emodialisi.

#### **Segreteria Scientifica:**

Dott. M. GESSAROLI

Dott. A. FREYRIE

Dott. M. GARGIULO

Cattedra di Chirurgia Vascolare

Università degli Studi

Policlinico S. Orsola

Via Massarenti, 9 - 40138 Bologna

Tel. 051/344025 - Fax 051/391312

### **TOR VERGATA INCONTRA**

In data 26 Marzo 1994 si è avviata, presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Tor Vergata, l'iniziativa "Tor Vergata Incontra", resa possibile grazie ad un contributo educativo delle Ditte: *Fiuggi, Merck Sharp & Dohme-Pfizer.*

Si tratta di una serie di incontri aventi per obiettivi Temi di Urologia rivolti sia agli Specialisti che ai Medici di Medicina Generale, organizzati dalla Cattedra di Urologia della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Tor Vergata, diretta dal Prof. F. MICALI, con l'apporto di numerosi e qualificati specialisti della materia.



Il primo incontro si è svolto il 26 marzo 1994 ed ha avuto come tema: Controversie nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna.

18 giugno 1994: Terapia dell'impotenza: opinioni a confronto. Sede: Nuova Facoltà di Medicina di Tor Vergata – Roma.

Settembre 1994: Attualità in tema di riabilitazione delle vesciche neurologiche. Sede: I.R.C.C.S. S. Lucia – Via Ardeatina, 306 – Roma (giorno da definire).

Ottobre 1994: Terapia della calcolosi urinaria: stato dell'arte. Sede: Fiuggi Terme (giorno da definire).

Dicembre 1994: Il cancro della prostata: quale terapia? Sede: Nuova Facoltà di Medicina Tor Vergata – Roma (giorno da definire).

Incontro del 18 giugno 1994

#### *Relatori:*

W. ARTIBANI (Padova)  
R. BEGANI (Roma)  
E. BELGRANO (Sassari)  
A. CANCRINI (Roma)  
G. CARMIGNANI (Trieste)  
N. CERULLI (Roma)  
E. CRUCIANI (Roma)  
F. DI SILVERIO (Roma)  
P. GIANNOTTI (Pisa)  
L. GIULIANI (Genova)  
C. LAURENTI (Roma)  
T. LOTTI (Napoli)

F. MENCHINI FABRIS (Pisa)  
L. MIANO (L'Aquila)  
F. MICALI (Roma)  
M. MOTTA (Catania)  
V. PANSADORO (Roma)  
F. PESCE (Roma)  
E. PISANI (Milano)  
R. PISTOLESI (Roma)  
M. POLITO (Ancona)  
M. PORENA (Perugia)  
S. ROCCA ROSSETTI (Torino)  
F. ROCCO (Milano)  
G. SPERA (Roma)  
G. VESPASIANI (L'Aquila)  
G. VIRGILI (Perugia)  
A. ZANOLLO (Milano)

#### PROGRAMMA:

#### LA TERAPIA DELL'IMPOTENZA: OPINIONI A CONFRONTO

##### *Moderatori: Chairman:*

F. MICALI (Roma)  
G. VESPASIANI (L'Aquila)

Ore 10.00

Dati Epidemiologici ed impotenza neurogena  
F. PESCE (Roma)

Ore 10.15

L'approccio diagnostico  
E. SPERA (Roma)

Ore 10.30

La terapia medica e comportamentale  
F. MENCHINI FABRIS (Pisa)

Ore 10.50

La farmacoprotesi  
E. BELGRANO (Sassari)

Ore 11.10

Ruolo della terapia chirurgica non protesica  
G. CARMIGNANI (Trieste)

Ore 11.30

Protesi: quali e quando  
F. MICALI (Roma)

Ore 11.50

Discussione



**68° CONGRESSO NAZIONALE  
DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI UROLOGIA  
Roma, 18-22 Giugno 1995**



Il congresso si svolgerà a Roma in conformità a quanto deciso dall'Assemblea della Società Italiana di Urologia.

Il Congresso vedrà unite nell'organizzazione la componente universitaria e quella ospedaliera, rappresentate rispettivamente dalla Cattedra di Urologia dell'Università di Roma "Tor Vergata" e dalla Divisione di Urologia dell'Ospedale Fatebenefratelli.

I due presidenti, però, il Prof. MICALI ed il Prof. CRUCIANI, oltre ad essere legati da antica e grande amicizia, provengono entrambi dalla Clinica Urologica Romana e dalla Scuola del Prof. BRACCI.

Al comune Maestro i due presidenti intendono dedicare il Congresso.

Allo scopo di realizzare una programmazione delle

varie manifestazioni fatta con largo anticipo, si raccomanda a tutti i partecipanti di inviare le schede di adesione al Congresso nei tempi indicati nei programmi che verranno successivamente inviati.

*Presidenti:*

Francesco MICALI

Università di Tor Vergata, Cattedra di Urologia  
Via della Ricerca Scientifica – 00133 Roma

Enrico CRUCIANI

Ospedale Fatebenefratelli – Divisione di Urologia  
Isola Tiberina – 00186 Roma

**Segreteria Scientifica:**

Giuseppe VESPASIANI

Antonio BIGGIO

Guido VIRGILI

Tel. 06/72594894

Fax 06/2024434

**Segreteria Organizzativa:**

CpA Congress International

Via Nizza, 63

00198 Roma

Tel. 06/8558537 - 8558530

Fax 06/8558501

### L'ALITOSI: UN PROBLEMA DI SEMPRE

Salvatore Grasso

L'alitosi è una condizione patologica di frequente riscontro, della quale è difficile individuare le cause e che molte volte non si riesce a dominare in misura soddisfacente nonostante reiterati interventi medici multidisciplinari. Può essere attribuita a molteplici fattori, interessa un gran numero di persone e condiziona turbe d'ordine psichiatrico perciò, nonostante non sia una vera e propria malattia, essa assume importanza rilevante sia per i "sofferenti", sia per il trattamento.

L'aria emessa durante la fase espiratoria riceve componenti volatili, oltre che dall'apparato respiratorio, anche dall'apparato digerente, dalla cavità orale e nasale e dai seni paranasali. Nelle condizioni di normalità è inodore, nonostante le fisiologiche variazioni da riferire ai diversi momenti della giornata: rientra in una regolarità fisiologica che al risveglio l'alito sia un po' "pesante"; durante il sonno, infatti, si riduce il flusso salivare mentre aumenta l'attività fermentativa della flora microbica della bocca con la produzione di sostanze volatili per fermentazione o putrefazione dei residui alimentari collocati negli spazi interdentali. Invece l'assunzione di alimenti mitiga l'alitosi in quanto la masticazione deterge con azione meccanica la bocca e il movimento delle labbra, della lingua e delle guance concorre alla detersione con lo stimolo ad una maggiore salivazione, che apporta sostanze e fermenti, primo fra tutti il "sialogastrone", e all'aumento della secrezione cloro-peptica gastrica.

Una alitosi saltuaria si verifica anche a seguito di eccessi o disordini qualitativi dietetici, durante periodici turbamenti psichici da stress o in corso del periodo mestruale, ovvero in occasione di gravidanza per alterazioni ormonali e metaboliche specifiche di questo periodo.

Le componenti volatili che caratterizzano l'odore sgradevole dell'alito sono costituite dall'indolo, dallo scatolo, dall'idrogeno solforato e dal metil-mercaptano: queste sostanze si producono durante le reazioni chimiche di fermentazione dei carboidrati e/o di putrefazione delle proteine provocate dai batteri Gram-positivi e Gram-negativi, ospiti abituali del cavo orale. Quando prevalgono i Gram-negativi s'incrementano le reazioni chimiche di putrefazione, com'è proprio degli stadi

ultimi della malattia parodontale, con la presenza di tasche gengivali, larghe e profonde, e con lo spostamento dell'equilibrio a favore degli anaerobi.

Allorché l'alitosi è sostenuta esclusivamente da queste modalità causali e non assume i caratteri di una chiara collocazione patologica, il suo "controllo" è affidato quasi esclusivamente alle pratiche d'igiene orale: un accurato spazzolamento dei denti dopo i pasti riduce la placca batterica e rimuove gran parte dei residui fermentabili; i risultati sono nettamente migliori se allo spazzolamento si aggiunge, per l'approfondita pulizia degli spazi interprossimali, anche il ricorso a docce orali (water pick) che hanno anche il vantaggio di idromassaggiare la gengiva marginale.

In moltissimi casi l'alitosi si caratterizza per la persistenza e la immodificabilità, allora risulta essere legata a malattie sistemiche o interessanti un solo apparato con la caratteristica della irreversibilità. Infatti in tutte le affezioni che alterano la funzionalità dell'emuntorio epatico o renale molte sostanze tossiche sono eliminate attraverso il respiro; ciò conferisce all'alito un odore tipico e specifico, determinante talvolta ai fini diagnostici, così l'alito acidotico, come da frutta guasta, nel diabete grave o nei quadri clinici di acidosi conseguente a massicce perdite di liquidi per massiccia disidratazione, o nel coma epatico nel quale l'alito è fetido, mentre nell'intossicazione uremica diventa ammoniacale.

Molte sono le affezioni dell'apparato respiratorio capaci di determinare "foetor ex ore" in quanto l'aria da espirare passa vicino a focolai di flogosi purulenta o di necrosi dei tessuti dai quali si liberano gas maleodoranti, in particolare se si sovrappongono infezioni da miceti o anaerobi; infatti l'alitosi si accompagna ai processi bronchiectasici, alle caverne tubercolari, ai tumori maligni.

L'alitosi è, poi, una costante nelle malattie dell'apparato gastroenterico soprattutto se si accompagnano a ristagno, come nell'occlusione intestinale, o a ipotonia o ipocinesia come nelle discinesie gastro-duodenobiliari e nella gastrite cronica ipotrofica.

È conseguenziale che in queste condizioni si esaltino i processi fermentativi o putrefattivi sostenuti dai normali saprofiti dell'intestino o da infezioni polimicrobiche per carenza o riduzione dei processi difensivi aspecifici



fisiologici, come l'azione battericida del succo gastrico per ipo o anacloridia. È accertato, però, che sono le affezioni del cavo orale, acute o croniche, nel maggior numero dei casi, a sostenere l'alitosi, transitoria o permanente: così essa si accompagna ai processi infiammatori alveolo-dentari, alle disodontiasi, alle stomatiti, alle fratture mandibolari e mascellari ed è da attribuire allo stato di sofferenza dei tessuti molli, allo stato di congestione, alla colliquazione tissutale per processi infettivi o sostenuta da degenerazione della mucosa; l'alitosi si esalta o si attenua con l'andamento dei processi suddetti sino alla regressione permanente con la risoluzione dell'episodio acuto.

Il "foetor ex ore" persistente si produce per la presenza nel cavo orale di infezioni croniche sostenute da radici infette, da cavità da carie distruttiva, da paradentosi, da protesi incongrue soprattutto quando le condizioni igieniche orali sono scadenti o se la fisiologica detersione è compromessa per fatti meccanici o per alterazioni della qualità e/o della quantità della saliva.

La paradentosi, primitiva o secondaria, rappresenta la causa prima dell'alitosi cronica, poiché le tasche paradontali rappresentano l'habitat ideale per i batteri Gram-negativi anaerobi, fattore determinante dell'odore fetido, mentre aumentano i substrati proteici per l'aumento della desquamazione delle cellule epiteliali e per la presenza di microemorragie da attribuire allo stato congestizio della mucosa gengivale.

È conseguenziale che in presenza di alitosi è l'odontostomatologo che deve essere consultato; solo quando le misure igieniche correttamente attuate ed il risanamento dei denti e la cura delle gengive non hanno dato i risultati sperati, allora ci si rivolgerà all'internista perché possa individuare, attraverso lo studio dei vari organi ed apparati, le cause o i fattori favorevoli al disturbo.

L'alitosi è a causalità plurifattoriale perciò il trattamento procederà per gradi cercando di sopprimere tutte le cause possibili, iniziando da quelle a localizzazione orale e che richiedono interventi semplici.

L'attenzione, quindi, sarà posta sul cavo orale e si procederà:

- all'asportazione di radici ritenute anche non infette: si estrarranno i denti con carie non suscettibili di trattamento conservativo, si cureranno i processi cariosi non distruttivi;

- si procederà all'avulsione dei molari del giudizio in disodontiasi anche parziale, soprattutto se responsabili di flogosi recidivanti o se per la posizione

possono determinare danni al settimo;

- alla cura della malattia paradontale nella maniera più appropriata sino agli interventi chirurgici interessanti, se necessario, anche la parte ossea;

- ad insegnare al paziente l'esecuzione, corretta e completa, dell'igiene orale domiciliare facendo ricorso a tutti i mezzi che l'odierna odontostomatologia fornisce, non trascurando in casi di ipertrofia delle papille gustative di bonificarle meccanicamente prima e con farmaci liquidi qualora necessario;

- a periodici colluttori, almeno due volte al giorno dopo aver provveduto allo spazzolamento dei denti, perché le soluzioni in uso riescano utili non tanto per il loro contenuto di sostanze aromatiche, quanto per la loro azione battericida. Molto utili si sono dimostrati i colluttori la cui composizione contiene lo zinco: esso si coniuga con l'idrogeno solforato e con il metilmercaptano e ne impedisce la liberazione;

- alla periodica verifica del corretto funzionamento delle protesi (si interverrà per la correzione qualora inadatte o incongrue). Bisogna ricordare che la presenza di protesi, fisse o mobili, aumenta l'esigenza di accuratezza dell'igiene orale perché esse favoriscono il ristagno e trattengono la saliva;

- quando non si è ottenuto il risultato sperato, saranno eseguiti esami culturali su campioni di saliva e su campioni del liquido, sempre presente, nel solco gengivale per verificare se sono presenti fusobatteri, escherichia coli, ecc. per l'approntamento dell'antibiogramma allo scopo di attuare un trattamento farmacologico mirato.

A questo punto se l'alitosi dovesse persistere è d'uopo consultare l'internista per superare una difficoltà che può rendere "difficile" la vita sociale e per evitare che si creino le premesse per l'instaurarsi di patologie secondarie che interessano, in maniera irreversibile, la sfera psichica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Me Namara T.F., Alexander F.J., Lee M.: «The role of microorganisms in the production of oral malodor». *Oral Surg.* 34:41, 1972;
- 2) Niles P., Ranieri W.: «Instrumental evaluation of mouth odor in a human clinical study». *J. Dent. Res.*, April 1975;
- 3) Touzetich J.: «Oral malodor an indicator of health status and oral cleanliness». *Int. Dent. J.* 28:309, Sept. 1978;

**RECENSIONI DELLA RIVISTA  
"ACCADEMIA, L'ARTE MEDICA"**

**Rivista trimestrale, n. 1 -**

**Anno I - Febbraio 1994**

**Editore COFRASS S.R. - Rep. San Marino**

Nel febbraio scorso ha visto la luce una nuova rivista medica "Accademia: l'Arte medica". Si dirà: ancora una rivista scientifica. Ebbene, va subito detto che questa è una rivista medica completamente sui generis. Nel senso che in questa rivista vengono dibattuti problemi di medicina totale, per cui se un articolo si occupa ad esempio di radiologia (osso temporale) un altro spazia sull'Architettura Biologica per una migliore qualità della vita; se un altro parla ad esempio di vaccinazioni obbligatorie, un quarto disserta sulla "medicina illuminata".

È evidente l'impronta della rivista per una visione integrata della medicina ed integrale dell'uomo.

E credo che questa esigenza dell'integralità sia ormai sentitamente avvertita dai medici più colti ed intelligenti.

Un buon motivo dunque per non cestinare questa ennesima rivista di informazione scientifica.

A. Maltecca

**Nuove pubblicazioni del  
"National Council on Radiation  
Protection and Measurements"  
(NCRP)**

Il Consiglio Nazionale USA sulla radioprotezione e le misure di radioattività (NCRP) annuncia l'edizione di 5 nuove pubblicazioni:

NCRP Rapporto n. 117 - Necessità di ricerca in ambito radioprotezione;

NCRP Rapporto n. 118 - Radioprotezione nell'industria estrattiva

NNCRP Rapporto n. 119 - Guida pratica alla determinazione dell'esposizione umana ai campi di radiofrequenza;

NCRP Commentario n. 8 - Incertezza sui modelli di screening NCRP riferiti al trasporto in atmosfera, alla deposizione ed all'assorbimento da parte dell'uomo;

Conferenza Lauriston Taylor n. 17: Scienza, Radioprotezione ed NCRP, di W.K. Sinclair.

Sono disponibili raccoglitori per le pubblicazioni NCRP. Per eventuali richieste a pagamento pregasi rivolgersi a:

NCRP Publications

7910 Woodmont Avenue, Suite 800  
Bethesda, Maryland 20814



## RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i fotografi Augusto CASASOLI ed Antonio SCATTOLON per le suggestive fotografie effettuate in sala operatoria, durante i diversi trapianti di midollo osseo.

Si sottolinea la preziosa collaborazione di tutto il personale medico e paramedico del Centro Trasfusionale del Policlinico Militare di Roma, in particolare dei Tecnici:

- Marcello BERTUCCIO;
- Giampiera FIORI;
- Filomena GUARINO;
- Marcello MARCELLI.

Un particolare grazie va esteso anche ai Tecnici del Centro di Ematologia dello stesso *Policlinico*:

- Marilena INTERISANO;
- Roberta SELLANI;
- Giulio D'AMATO;

e della Sezione di Immunologia del Centro Studi e Ricerche della Sanità dell'Esercito:

- Alessandra BRAVI.

Va inoltre ricordato che la realizzazione di questa monografia sull'importanza dei trapianti di midollo osseo e della realizzazione di una banca dati di donatori volontari nelle Forze Armate è stata possibile per la sensibilità del Col.me Franco CONDÒ e per la lungimiranza del Ten.Gen.me. Mario DI MARTINO, Capo del Corpo di Sanità dell'Esercito, che ha permesso al Cap.me Roberto ROSSETTI di frequentare per diversi mesi uno dei più prestigiosi Centri di Trapianti di Midollo Osseo del mondo: il "Bone Marrow Transplantation Center" della Stanford University di Palo Alto negli Stati Uniti.



## GIORNALE DI MEDICINA MILITARE

Periodico bimestrale  
delle Forze Armate Italiane  
a cura della Direzione Generale  
della Sanità Militare

Anno 144° - n. 5  
Settembre-Ottobre 1994

**Direttore responsabile**  
Ten. Gen. C.S.A. Pasquale Collarile

**Vice direttori**  
Ten. Gen.me. Mario Di Martino  
Amm. Isp. (MD) Sergio Fontanesi  
Magg. Gen. C.S.A. Antonio Tricarico

**Consiglio di redazione**  
Ten. Gen. medico  
Domenico Mario Monaco  
(Redattore Capo)  
Magg. Gen.me. Claudio De Santis  
C.A. (MD) Cesare Musiari  
C.A. (MD) Vincenzo Martines  
Magg. Gen. C.S.A. Manlio Carboni  
Col. C.S.A. Ottavio Sarlo

**Capo Ufficio Redazione**  
Ten. Col.me. Aristide Maltecca

**Segreteria**  
Mar. Magg. Cesare Conforti  
Maria Chiara Rocchi  
Francesca Amato

**Direzione e Redazione**  
Via S. Stefano Rotondo, 4 - 00184 Roma  
Tel. 4735/7939  
Tel. int. Policlinico Mil. "Celio" n. 6317

**Amministrazione**  
Ufficio Amministrazioni Speciali  
del Ministero Difesa  
Via Marsala, 104 - 00185 Roma

**Stampa**  
Janusa Editrice - Roma  
Via Venezia, 18 - Tel. 486758 - 4824675

**Spedizione**  
in abbonamento postale  
50% Roma

Autorizzazione del Tribunale  
di Roma al n. 11687 del Registro  
della stampa il 27-7-67

Finito di stampare nel novembre 1994

## SOMMARIO

<b>Ingratta A., Astorino S., Paone C., Speciale C.G.:</b> <i>Il melanoma cutaneo: recenti vedute clinico-terapeutiche.....</i>	Pag. 515
<b>Depalo R., Quagliara V.:</b> <i>Le patologie ostetriche e ginecologiche in Somalia: esperienze di due mesi nell'Ospedale Militare da campo a Jobar.....</i>	" 525
<b>Pacilio E., Manieri A.:</b> <i>Rilevi epidemiologici sullo stato di salute dentale di un campione di militari di leva dell'Aeronautica Militare.....</i>	" 529
<b>Lombardi R., Tortora A., Bonetti L.:</b> <i>Tecniche di anestesia Generale a bordo di Unità della Marina Militare .....</i>	" 534
<b>Consigliere F., Ventre L., Urso G., Pitton A.:</b> <i>Incidenza di disturbi psichiatrici in un campione di giovani chiamati alla leva.....</i>	" 539
<b>Salvato G., Negrin P.:</b> <i>La diagnostica elettromiografica in ambiente militare: bilancio di dieci anni di attività (1982-1991) del servizio di neurofisiologia del Policlinico Militare di Padova ....</i>	" 547
<b>Santoni G.:</b> <i>Teoria ed applicazioni della conduttività elettrolitica .....</i>	" 559
<b>Salvucci D.:</b> <i>Modulo informativo statistico-sanitario di Regione Militare. Analisi e proposte migliorative .....</i>	" 565
<b>Gualdi G., Di Biasi C., Stigliano M., Poletti E., Melone A.:</b> <i>Tumori nel naso, dei seni paranasali e delle ossa facciali: apporto della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica nell'accertamento della estensione alla base cranica anteriore ..</i>	" 604
<b>Pastena L., Mainardi G., Faralli F., Gagliardi R.:</b> <i>Criteri di analisi dell'attività elettroencefalografica .....</i>	" 611
<b>Marchese G.:</b> <i>La crenoterapia nelle Terme Militari Acquesi: origini storiche ed esperienza clinica attuale .....</i>	" 623
LA PAGINA CULTURALE	
<b>Coccanari M.A.:</b> <i>Ferite del cuore: una priorità .....</i>	" 629
NOTIZIARIO DI ARTE E CULTURA (a cura di D.M. Monaco)	
<b>Monaco D.M.:</b> <i>"Quadri senza casa" dai depositi della Galleria Corsini.....</i>	" 633
<b>Monaco D.M.:</b> <i>Acquerelli di Achille Pinelli. Un fondo recentemente restaurato .....</i>	" 640
<b>De Santis C.:</b> <i>LA PENNA A ZONZO.....</i>	" 644



MASSIMARIO DELLA CORTE DEI CONTI (a cura di F. Consigliere) .....	"	645
L'OSSERVATORIO DEL COLLEGIO MEDICO-LEGALE (a cura di O. Urciuolo) .....	"	648
RECENSIONI DI LIBRI .....	"	651
RECENSIONI DA RIVISTE E GIORNALI .....	"	652
SOMMARI DI RIVISTE MEDICO-MILITARI (a cura di D.M. Monaco) .....	"	657
NOTIZIARIO:		
Congressi .....	"	661
Notizie tecnico-scientifiche .....	"	664
Notizie militari .....	"	670
TRISTIA .....	"	672

## IL MELANOMA CUTANEO: RECENTI VEDUTE CLINICO-TERAPEUTICHE

A. Ingratta\*

S. Astorino\*\*

C. Paone\*

C.G. Speziale\*\*\*

### INTRODUZIONE

Il melanoma è il tumore maligno che ha origine dalle cellule melanocitarie; queste hanno una derivazione embriologica neuroectodermica e popolano in prevalenza la cute, ma anche le mucose, l'occhio, l'orecchio interno e le meningi.

Le problematiche connesse alla diagnosi e terapia del melanoma hanno carattere polivalente; pertanto è auspicabile la *costituzione in ogni ospedale di gruppi operativi polidisciplinari* che riuniscano Anatomicopatologi, Chirurghi generali, Chirurghi plastici, Dermatologi, Oncologi medici, Oculisti, Otorinolaringoiatri, Radioterapisti, ciascuno secondo le specifiche competenze al fine di fornire al paziente la soluzione migliore possibile per questo suo difficile problema.

Inoltre è opportuno ricordare che la *diagnosi precoce* è sicuramente un'arma efficace per ridurre la mortalità per melanoma: infatti un melanoma di spessore inferiore a 0,75 mm è curabile nel 100% dei casi, mentre un melanoma di spessore maggiore di 3 mm è di solito inguaribile, sebbene la storia naturale di tale tumore possa durare anche molti anni in maniera asintomatica.

In questa breve rassegna su tale importante patologia, fermeremo la nostra attenzione sul melanoma cutaneo, che da solo rappresenta la maggior parte di tutti i possibili melanomi. Sono infine da sottolineare in premessa alcuni aspetti particolarmente rilevanti:

1) l'escissione chirurgica corretta di un neo melanocitico non è un atto pericoloso;

2) tutte le lesioni melanocitiche, per qualsiasi ragione vengano asportate, devono essere obbligatoriamente escisse con tecnica chirurgica tradizionale e sottoposte a verifica istologica;

3) il trauma occasionale o ripetuto su un neo melanocitico non è elemento determinante la trasformazione maligna e quindi non comporta l'escissione obbligatoria;

4) non vi è accordo unanime sulla necessità di asportare sempre i nevi melanocitici congeniti, tranne se gli esiti siano soddisfacenti sul piano estetico;

5) pur essendo noti alcuni significativi fattori di rischio per il melanoma (l'esposizione ai raggi U.V. occasionale od intermittente per molti anni soprattutto nei soggetti "inabili a pigmentarsi" per la carnagione chiara con efelidi, occhi chiari, capelli biondi o rossi; la sindrome del nevo displastico; lo xeroderma pigmentoso), non sono tuttavia note le cause di tale tumore; pertanto la prevenzione deve basarsi su campagne informative rivolte all'intera popolazione (1) (6) per sensibilizzarla a far controllare in ambiente specialistico le lesioni pigmentarie sospette.

### CENNI DI EPIDEMIOLOGIA

L'epidemiologia del melanoma ha trovato una sua collocazione autonoma, staccata dalle casistiche degli altri cancri della pelle, soltanto a partire dal 1950 (1).

Attualmente il *tasso d'incidenza del melanoma* è in aumento; il più alto *a livello mondiale* (2) è stato riportato fra gli abitanti di razza bianca dello Stato del Queensland nell'Australia nord-orientale con un picco di 56 nuovi casi diagnosticati all'anno per ogni centomila abitanti (in Australia il melanoma è per frequenza la quarta forma di cancro dopo quelli al polmone, al seno ed al colon); viceversa l'incidenza

\* Servizio di Chirurgia Plastica, Ospedale Addolorata, Roma.

\*\* Reparto Dermoceltico, Policlinico Militare di Roma.

\*\*\* Direzione sanitaria, Ospedale Addolorata, Roma.



più bassa è stata rilevata nella città di Osaka in Giappone (0.3 nuovi casi l'anno per centomila abitanti).

Tassi elevati di incidenza si rilevano anche nelle popolazioni di razza bianca degli Stati Uniti d'America e nel Nord Europa (paesi scandinavi), mentre livelli intermedi si registrano nel Sud America e nel resto d'Europa, laddove il melanoma rappresenta circa l'uno per cento di tutti i tumori maligni; infine bassi livelli di incidenza si registrano in Africa ed in Asia.

In Italia i dati statistici riguardanti l'incidenza del melanoma sono in accordo con quelli dell'Europa Meridionale, con una media di circa 5 nuovi casi l'anno ogni centomila abitanti. L'incidenza è più alta nel Nord che nel Sud Italia, eccezion fatta per la Sicilia, probabilmente a causa del fattore di rischio dovuto alla carnagione chiara presente nei discendenti della stirpe normanna.

Anche a Roma si è verificato un aumento dell'incidenza del melanoma: nel 1970 si registrava 1 nuovo caso ogni centomila abitanti contro gli attuali 4 casi per centomila abitanti, circa.

Considerazioni epidemiologiche correlate ad alcune caratteristiche del paziente (*età, sesso, razza*) ed in relazione alla *tipologia clinica* ed alla *sede topografica* del melanoma, possono essere fatte sulla base di dati statisticamente significativi tratti dalle casistiche maggiori pubblicate in letteratura: 5293 pazienti della "Sydney Melanoma Unit", 1360 casi dell'Istituto Dermopatico dell'Immacolata (Roma), 900 casi della University of Alabama di Birmingham (3) (4):

pur essendo stati descritti casi di melanoma in tutte le razze, ad ogni età ed in entrambi i sessi, questo tumore colpisce senza preferenze *i due sessi* interessando soprattutto la fascia di *età superiore ai 65 anni*, e maggiormente la *razza bianca caucasica*, al punto tale che si è potuto constatare una relazione inversa tra il grado di pigmentazione cutanea e l'incidenza del melanoma.

Il *tipo istologico* di melanoma più frequentemente riscontrato è quello a diffusione superficiale (58-64% dei casi), mentre la *sede topografica* più colpita varia a seconda del sesso e della razza: tra i bianchi è più colpito *il dorso negli uomini* e *gli arti inferiori nelle donne*; negli asiatici e nei soggetti di colore invece le sedi più frequentemente colpite sono: le regioni palmoplantari, il letto ungueale, le mucose buccali e nasali e le sedi mucocutanee come i genitali e la regione perineale.

## CASISTICA CLINICA

Vengono riportati dodici casi di melanoma cutaneo riscontrati in pazienti di età compresa tra 18 e 72 anni.

Fra le sei pazienti di sesso femminile, quattro presentavano un melanoma degli arti inferiori; mentre fra i 6 pazienti di sesso maschile, cinque avevano un melanoma del dorso (altri dati riguardanti i singoli pazienti verranno richiamati nella discussione che segue e nella iconografia).

Tale casistica è stata selezionata con l'intento di illustrare le principali caratteristiche delle varianti clinico-evolutive del melanoma cutaneo e le problematiche terapeutiche connesse, secondo un protocollo clinico-terapeutico che possa rappresentare la sintesi delle esperienze personali e delle più recenti e più largamente accettate vedute clinico-terapeutiche riportate in letteratura.

## DISCUSSIONE

Non sempre è possibile diagnosticare con certezza un melanoma soltanto con l'esame clinico, anche se coadiuvato da sofisticate elaborazioni computerizzate dei contorni delle lesioni o da immagini di teletermografia o da strumenti ottici per ingrandire i particolari come la epiluminescenza; pertanto, anche ai fini di una corretta stadiazione, è *sempre necessario un adeguato esame istologico*.

Nei casi clinicamente dubbi, la *biopsia incisionale* (asportazione solo di una parte della lesione) è da *sconsigliare*, tranne in alcune situazioni: il nevo melanocitico congenito gigante, la sede sottoungueale, le sedi difficilmente raggiungibili (per es. il meato auricolare). La *citologia* per apposizione, scarificazione e/o agoaspirato può dare utili indicazioni in mani esperte, ma non è determinante ai fini diagnostici e terapeutici. *La condotta consigliabile da tenere* è quella di effettuare una *biopsia escissionale* asportando tutta la lesione ad almeno 2 mm dai margini (1 mm al volto; in ogni caso bisogna che l'escissione sia estesa al tessuto sottocutaneo): qualora venga confermata la diagnosi di melanoma, seguirà un intervento "radicale" da effettuare a breve termine (non sembra ragionevole reintervenire se, in assenza di recidiva, siano passati più di due mesi dal primo prelievo) (5).

Di fronte ad ogni caso di melanoma i quesiti da



porsi ed i dati da tenere presente sono essenzialmente i seguenti:

- a) quale sede è interessata;
- b) di quale tipo di melanoma si tratta ed in quale stadio della sua evoluzione naturale si trova;
- c) quale condotta terapeutica bisogna tenere;
- d) quali indicazioni prognostiche si possono dare ed in quali termini deve essere impostato il follow-up dei pazienti trattati.

#### a) La sede interessata

È di fondamentale importanza, soprattutto ai fini della terapia chirurgica (vedi oltre).

#### b) Tipi di melanoma e stadiazione

Sul piano puramente clinico-morfologico si possono distinguere le seguenti varianti:

1) *melanoma piano* (a cui corrispondono istologicamente quadri di "Superficial Spreading Melanoma", lentigo maligna, melanoma acrale lentiginoso);

2) *melanoma piano-nodulare* (con aspetti istologici misti);

3) *melanoma nodulare* (quadro anche istologico).

Questa grossolana classificazione macroscopica può corrispondere alla *evoluzione naturale del tumore*: ad una prima diffusione in superficie, che può durare anche molti anni, segue una fase di crescita verticale anch'essa relativamente lenta con formazione di noduli che si possono accrescere fino alle dimensioni di una grossa arancia:

le metastasi possono verificarsi per via linfatica ed ematica in maniera piuttosto capricciosa e comunque correlabile statisticamente in modo significativo soprattutto con lo spessore del melanoma al momento della diagnosi.

Il paziente giunge all'exitus in qualche mese allorquando le metastasi si sono accresciute e moltiplicate (indipendentemente dal tumore primitivo che talora può restare anche molto piccolo) al punto tale da determinare cachessia neoplastica, sindromi compressive ed interessamento di organi e funzioni vitali.

Il *melanoma piano* è la variante più frequente (50-80% dei casi) e può insorgere in qualsiasi sede cutanea e mucosa.

Sebbene la diagnosi differenziale con i nevi pigmentari e soprattutto con il nevo displastico (fig. 1 e 2) può essere possibile in alcuni casi solo con l'esame istologico, le caratteristiche semeiologico-cliniche che permettono spesso la diagnosi di melanoma piano sono memorizzabili nella cosiddetta "regola dell'ABCDE" (fig. 3, 4, 5, 6, 7):

A: asimmetria della lesione (tracciando una linea mediana, le due metà non sono sovrapponibili);

B: bordi *irregolari*, indentati, a carta geografica, a limiti *netti in alcune zone*, senza regolarità;

C: colore policromo, *non uniforme* a causa delle presenze di zone di regressione, variabile dal marrone pallido al rosa, grigio, blu, nerastro;

D: dimensioni in genere superiori a 6 mm di diametro, anche se questa caratteristica è la meno indicativa;

E: evoluzione: la lesione si modifica in *dimensioni* (raddoppia in 6-12 mesi), *forma* (diviene irregolare ed asimmetrica), *colore* (diventa disomogeneo), *superficie* (diviene irregolare; compaiono erosioni, gemizio, sanguinamento, nodulazioni; possono comparire prurito e senso di trafittura; è da sottolineare comunque che segni di flogosi per cause di natura del tutto benigna possono determinare modificazioni



Fig. 1 – Nevo pigmentario giunzionale del diametro di 5 mm (ingrandimento 4x), presente da circa 7 anni sul braccio sin. di una paziente di 31 anni.





Fig. 2 – Nevo displastico, presente da circa 2 anni sull'addome di un paziente di 25 anni, affetto da sindrome del nevo displastico.

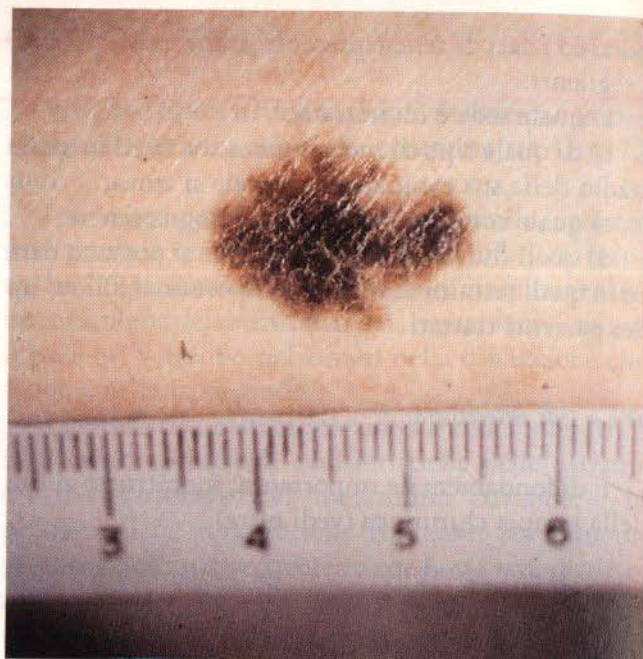


Fig. 4 – Melanoma piano, "a diffusione superficiale", di 1,5 mm di spessore, II livello di Clark, stadio 1a, presente sul dorso di una paziente di 41 anni: nessuna recidiva dopo 5 anni dall'intervento.



Fig. 3 – Melanoma piano, "a diffusione superficiale", di 0,4 mm di spessore, I livello di Clark, stadio 1a, comparso da circa 4 mesi sul dorso di un paziente di 18 anni: nessuna recidiva dopo 7 anni dall'intervento.

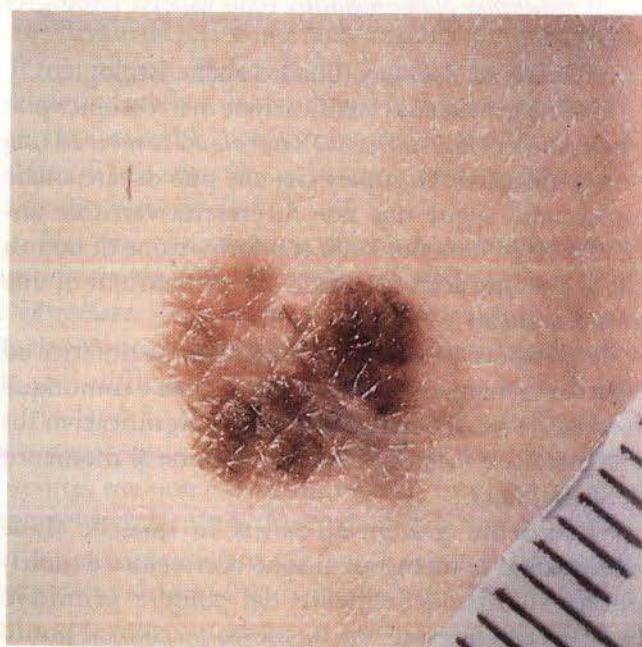


Fig. 5 – Melanoma piano, "a diffusione superficiale con alcune zone di regressione", spessore 2 mm, III livello di Clark, stadio 1a, insorto sulla gamba dx di una paziente di 63 anni: nessuna recidiva dopo 5 anni dall'intervento.





Fig. 6 – Melanoma piano, “a diffusione superficiale con alcune zone di regressione”, spessore 2,5 mm, IV livello di Clark, stadio 1b, presente sul dorso di un paziente di 59 anni: nessuna recidiva dopo 5 anni dall'intervento.



Fig. 7 – Melanoma piano, “a diffusione superficiale”, spessore 3,5 mm, V livello di Clark, stadio 3, presente sul fianco dx di un paziente di 71 anni: comparsa di metastasi viscerali dopo due anni dall'intervento.

morfologiche transitorie nei nevi melanocitici). Da ricordare inoltre che il melanoma è molto raro nei soggetti di età inferiore a 20 anni.

Varianti clinico-istologiche del melanoma piano sono legate per lo più alla sede colpita:

*al volto*, specie negli anziani, la neoplasia evolve lentamente nell'arco di molti anni regredendo in alcuni punti ed estendendosi in altri; istologicamente si presenta come “lentigo maligna” o “melanosi di Dubreuilh” (fig. 8).

*Al collo, al tronco ed agli arti* il melanoma si presenta di solito come una lesione piatta, pigmentata in maniera disomogenea, di forma irregolare e dimensioni solitamente superiori a 6 mm, che all'esame istologico mostra le caratteristiche del melanoma “a diffusione superficiale”.

*Alle regioni palmo-plantari* la neoplasia presenta i caratteri istologici del melanoma “acrale-lentiginoso” (fig. 9).

*In sede subungueale* il melanoma piano è talora mal distinguibile da un nevo pigmentato o perfino da un modesto versamento ematico post-traumatico.

*In sede mucosa e pseudomucosa* il melanoma piano si presenta con lesione unica o multipla, spesso erosa e talora acromica.



Fig. 8 – Lentigo maligna di Hutchinson-Dubreuilh, spessore 1,8 mm, II livello di Clark, stadio 1a, presente da circa 6 anni sulla guancia dx di una paziente di 58 anni: nessuna recidiva dopo 5 anni dall'intervento.





Fig. 9 – Melanoma piano, “acrale lentiginoso”, spessore 3 mm, IV livello di Clark, stadio 1b, presente alla regione calcaneare sin. di un paziente di 61 anni: comparsa di metastasi viscerali dopo 4 anni dall'intervento.

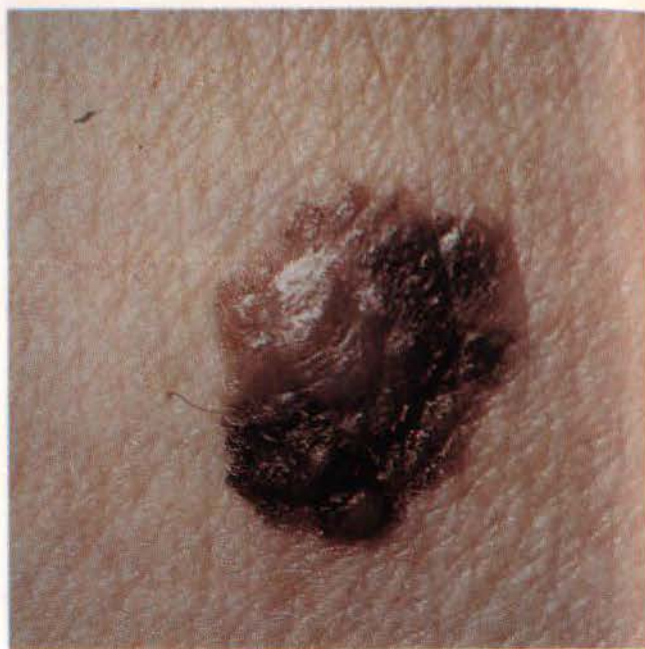


Fig. 10 – Melanoma piano-nodulare (nodulazione evidente al margine inferiore), “a diff. superf. con nodulazione”, spessore 3,5 mm, presente sul gluteo dx di una paziente di 48 anni: metastasi viscerali dopo 3 anni dall'intervento.

Il melanoma piano-nodulare si ha per l'insorgenza di un elemento cupoliforme (papula o nodulo) variamente pigmentato o acromico, sul melanoma piano (espressione della crescita verticale del tumore) (fig. 10 e 11):

rappresenta quindi un aspetto evolutivo della neoplasia e le varianti clinico-istologiche legate alla sede sono le medesime del melanoma piano.

Il melanoma nodulare (circa il 18% dei casi) può rappresentare l'evoluzione delle forme precedenti laddove la componente piana venga completamente sostituita da quella nodulare, oppure può comparire in forma nodulare fin dall'inizio con decorso clinico ovviamente più aggressivo. La neoplasia si presenta come una papula o un nodulo di conformazione non tanto irregolare, a superficie liscia convessa, di colore talora carneo non pigmentato oppure totalmente o in parte bruno nerastro o nero-blauastro, di consistenza carnosa (fig. 12, 13, 14).

Sono presenti frequentemente erosioni, e/o ulcerazioni sanguinolente e conseguente formazione di squamo-croste sierose-ematiche.

I confini con la cute sana circostante sono sempre



Fig. 11 – Melanoma piano-nodulare (nodulazione acromica al margine sin.), “a diff. superf. con nodulazione acromica”, spessore 5 mm, IV livello di Clark, stadio 3, presente al dorso di un paziente di 54 anni: metastasi viscerali dopo due anni dall'intervento.





Fig. 12 – Melanoma nodulare della gamba dx di una paziente di 37 anni; spessore 3 mm, IV livello di Clark, stadio 1b: nessuna recidiva dopo 6 anni dall'intervento.

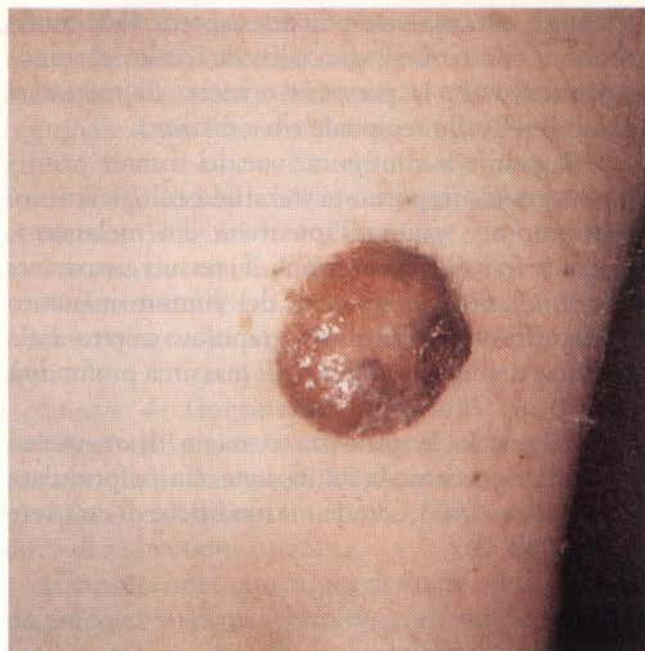


Fig. 14 – Melanoma nodulare acromico della spalla dx di un paziente di 72 anni: al momento della diagnosi erano presenti metastasi cerebrali, linfonodali, epatiche, polmonari ed ossee.



Fig. 13 – Melanoma nodulare del 4° dito piede dx di una paziente di 39 anni; spessore 4 mm, V livello di Clark, stadio 1b: metastasi linfonodali dopo 4 anni dall'intervento.

netti, e la regola dell'ABCDE in questi casi è di scarsa utilità.

Allorché la neoplasia si presenta in forma di *melanoma acromico* la diagnosi risulta molto difficile, soprattutto in sedi mucose e pseudomucose, per la sua somiglianza con altre lesioni cutanee: granuloma piogenico, angioma, carcinoma spinocellulare vegetante, poroma accrino, cheratosi seborroica irritata, ecc. (fig. 14).

Per la *stadiazione* ai fini terapeutici e prognostici sono sufficienti nella maggior parte dei casi l'esame clinico ed istologico, la Rx del torace e l'ecografia epatica; controlli strumentali sofisticati, dati i costi elevati e la scarsa utilità pratica del riscontro precoce di una micrometastatizzazione a distanza nei pazienti asintomatici e con melanomi sottili possono essere evitati. La TAC deve essere richiesta sulla base di fondati sospetti clinici di metastasi viscerali; per quanto riguarda la diagnosi di precisione di un linfonodo sospetto, la biopsia con ago sottile è ritenuta il metodo di elezione: il prelievo biotptico in toto, quindi, va limitato a quando, nonostante la negatività dell'es. citologico, persista un dubbio clinico.

Sinteticamente le varie stadiazioni proposte per il



melanoma cutaneo valutano due aspetti: 1) la configurazione clinico-istologica a livello locale del tumore primitivo; 2) la presenza o meno di metastasi rilevabili a livello regionale e/o a distanza.

1) Riguardo la configurazione del tumore primitivo, ha grande importanza stabilire istologicamente a che punto è giunta l'invasività del melanoma, valutando il livello di invasione dei tessuti circostanti secondo Clark e lo spessore del tumore misurato secondo Breslow dallo strato granuloso ovvero dalla superficie dell'ulcera al punto di massima profondità (tab. 1).

2) Riguardo la presenza o meno di metastasi rilevabili, riportiamo la stadiazione clinica formulata da Stehlin nel 1963, con alcune modifiche di carattere pratico (tab. 2).

### c) Condotta terapeutica

Allo stadio 1 (vedi tab. 2) la terapia di elezione è la sola escissione chirurgica (7) (10) del melanoma (non è documentata, sebbene sia allo studio, una migliore prognosi se alla terapia chirurgica si aggiunge chemio o immunoterapia, che pertanto attualmente non trovano indicazione); nonostante alcune sperimentazioni siano ancora in corso è unanimemente accettato che la dissezione linfonodale di principio non trova indicazione in questa malattia.

Al collo, al tronco ed agli arti (escluse le dita), la terapia chirurgica allo stadio 1a (spessore fino a 2 mm) consiste nella "escissione limitata", eseguita ad 1 cm dai margini visibili del tumore, comprendendo una più ampia area di tessuto sottocutaneo fino alla fascia muscolare, che di regola non viene escissa. Allo stadio 1b (spessore oltre i 2 mm) la linea di incisione cutanea deve passare ad almeno 3 cm dai margini visibili del tumore e l'exeresi deve comprendere una più vasta area di tessuto sottocutaneo; l'asportazione della fascia non sembra rilevante ai fini prognostici; l'intervento può essere eseguito in anestesia locale. La scelta del tipo di riparazione della perdita di sostanza da eseguire deve basarsi su considerazioni di ordine estetico e di opportunità tecnica.

Al volto la demolizione cutanea deve essere tale da consentire riparazioni plastiche soddisfacenti, per cui spesso è opportuno effettuare delle escissioni il più possibile limitate.

Alle dita l'indicazione è invece in senso demolitivo,

*Tabella 1 – Invasività istologica del melanoma cutaneo correlata alla prognosi*

Spessore in mm secondo Breslow:	Sopravvivenza a 5 anni:
fino a 0,75	88-100%
0,75-1,50	74-83%
1,51-3,00	60-70%
più di 3,01	22-47%

Livello di invasione secondo Clark:	Sopravvivenza a 5 anni:
I livello : ("melanoma in situ")	100%
II livello : aggressione del derma papillare	80-90%
III livello : invasione completa del derma papillare	65-75%
IV livello : invasione del derma reticolare	50-55%
V livello : invasione del tessuto sottocutaneo	30-38%

*Tabella 2 – Stadiazione clinica secondo Stehlin (modificata)*

<b>Stadio 1:</b>	Assenza di metastasi evidenziabili a) "melanoma sottile", di spessore fino a 2 mm b) melanoma spesso più di due mm.
<b>Stadio 2:</b>	Metastasi satelliti (entro tre cm dalla lesione primitiva)
<b>Stadio 3:</b>	Metastasi regionali a) "in transit" verso i linfonodi, ad oltre 3 cm dalla lesione primitiva b) ai linfonodi regionali c) entrambe
<b>Stadio 4:</b>	Metastasi a distanza.

sempre per motivi di ordine estetico:

per le localizzazioni alle falangi è consigliabile una disarticolazione completa del dito con eventuale amputazione della testa del metacarpo (o metatarso): la mutilazione è in tal modo meno evidente. Fa eccezione il pollice, del quale bisogna il più possibile cercare di mantenere la funzione prensile di opposizione alle altre dita.

Per le localizzazioni alla radice degli spazi interdigitali, devono essere disarticolati i due metacarpi (o metatarsi contigui) ad eccezione dei melanomi sottili e piccoli, perché una escissione con 1 cm di margine può essere riparata in maniera soddisfacente.

*Allo stadio 2* (metastasi satelliti entro 3 cm) le indicazioni terapeutiche ricalcano quelle dello stadio 1b, con la possibilità di aggiungere nelle localizzazioni agli arti una "perfusione ipertermico-antiblastica" con Melphalan 1.5 mg/kg di peso, a 41° C in circolazione extracorporea per 60 minuti.

*La recidiva locale* può essere ancora trattata con escissione ampia (a 3 cm) eventualmente associata a dissezione dei linfonodi regionali.

*Allo stadio 3* (metastasi "in transito" verso i linfonodi, oppure metastasi ai linfonodi regionali, oppure entrambe), la terapia chirurgica comprende anche lo svuotamento delle stazioni linfonodali regionali, associando la perfusione ipertermico-antiblastica se le sedi interessate sono gli arti.

I dati attualmente a disposizione non consentono alcuna conclusione definitiva sulla utilità di associare a questo stadio una chemio e/o immunoterapia adiuvante.

Le sedi linfonodali di interesse pratico sono quelle *cervicali, ascellari ed inguinali*. Gli interventi da eseguire sono:

a) *dissezione radicale del collo* (linfonodi sottomandibolari, laterocervicali, sopraclaveari), risparmiando dove possibile lo sternocleidomastoideo e la vena giugulare interna. Se la sede del melanoma è il volto, la dissezione radicale del collo deve essere completata con una parotidectomia (conservativa del nervo facciale) per la relativa frequenza di metastasi occulte in sede parotidea;

b) *svuotamento ascellare*, comprendente i linfonodi dei tre livelli ascellari e sottoclaveari in blocco con il muscolo pettorale;

c) *dissezione inguino-iliaca* comprendente oltre ai linfonodi inguinali anche gli iliaci esterni e gli ottu-

ratori. Per una accurata dissezione dei linfonodi retroperitoneali è necessario eseguire una sezione dei muscoli della parete addominale e del legamento inguinale il più lateralmente possibile, per una lunghezza di circa 10 cm. Da sottolineare è che tutte le volte che la localizzazione anatomica lo consenta è opportuno eseguire una dissezione in blocco del melanoma, dei vasi linfatici e dei linfonodi regionali.

A questo stadio un intervento ben eseguito porta circa un quarto dei pazienti liberi da malattia dopo 5 anni.

*Stadio 4:* (metastasi a stazioni linfonodali extraregionali e/o metastasi viscerali): la terapia d'elezione è quella medica (8) (9) che ottiene un 5% di complete regressioni cliniche del tumore ed un 20% circa di regressioni parziali;

la asportazione chirurgica di masse metastatiche è da prendere in considerazione in alcuni casi: tutte le localizzazioni viscerali sintomatiche (in particolare quelle intestinali); le metastasi cerebrali solitarie.

*La radioterapia* trova una indicazione elettiva per le metastasi ossee, a scopo antalgico.

Fra tutti gli schemi di chemio e/o immunoterapia, l'utilizzazione della *Dacarbazina* (*deticene o DTC*) in monochemioterapia si è rivelata la più consigliabile, alla dose di 250 mg/metro-quadro di superficie corporea al dì per via e.v. da ripetere per 5 gg ogni tre settimane fino a risposta completa o a progressione del tumore.

#### d) *Prognosi e follow-up*

*La Prognosi* del melanoma cutaneo, migliorata negli ultimi vent'anni grazie soprattutto alla diagnosi precoce, deve essere formulata all'interno di stadi clinici omogenei, tenendo conto di tutte le variabili possibili (5) (10).

Negli *stadi 1 e 2* (tumore senza metastasi regionali rilevabili) incidono sulla prognosi due ordini di variabili: il sesso (le donne hanno una prognosi nettamente migliore degli uomini) e la configurazione istologica del melanoma (istotipo, livello di Clark, spessore di Breslow, ulcerazione, regressione, associazione con un nevo, satellitosi microscopica, pigmentazione, varietà citologica, essudato infiammatorio, indice mitotico, invasione vascolare, tipo di crescita, infiltrato linfocitico intratumorale, necrosi).

Delle suddette variabili istologiche hanno mag-



gior significato lo spessore (per i melanomi sottili di spessore fino a 2 mm le percentuali di guarigione a 10 anni sono intorno al 75%), l'ulcerazione e la regressione, che sono fattori peggiorativi.

Allo stadio 3 (metastasi locoregionali) i suddetti fattori prognostici non sono applicabili in pieno e la prognosi è regolata: a) dal numero di linfonodi interessati dalla malattia; b) dalla diffusione di cellule neoplastiche al di fuori della capsula linfonodale;

la sopravvivenza a 5 anni dopo un intervento ben condotto è in media del 25%.

Lo stadio 4 è gravato da una prognosi particolarmente grave, che tuttavia è regolata dalla localizzazione delle metastasi: le localizzazioni cutanea e sottocutanea hanno una prognosi migliore di quelle viscerali, tra le quali spiccano per particolare gravità quelle cerebrali;

la sopravvivenza è dell'ordine di settimane o mesi.

Un programma ragionevole di *Follow-up* potrebbe essere il seguente:

– “melanoma sottile” (stadio 1a: fino a 2 mm) senza segni di regressione istologica: affidare il controllo al medico curante che deve verificare lo stato dei linfonodi regionali con l'esame clinico ogni tre mesi per 5 anni ed eseguire una Rx torace ed una eco epatica ogni anno; dopo 5 anni il controllo può essere annuale.

– Stadi 1b-2-3: controllo clinico trimestrale presso il centro dove è avvenuto il trattamento e verifica semestrale della Rx torace ed eco epatica, per 5 anni. Una TAC dell'addome annuale è consigliabile nei melanomi a localizzazione glutea e lombosacrale.

**Riassunto.** – Il melanoma è un tumore maligno che, se non trattato in tempo, ha una evoluzione naturale lenta ma letale; può insorgere in varie sedi corporee: nella maggior parte dei casi sulla cute e più raramente a livello delle mucose, dell'occhio, dell'orecchio interno e delle meningi.

Attualmente la sua incidenza è in aumento, ma la mortalità è in diminuzione grazie alla diagnosi precoce ed alla terapia, che soprattutto nelle fasi iniziali è principalmente chirurgica. Gli Autori mostrano le più recenti ed accettabili vedute clinico-terapeutiche riguardanti la gestione del paziente affetto da melanoma cutaneo.

**Résumé.** – Les mélanomes malins cutanées (MMC) sont des tumeurs malignes, développées à partir des mélanocytes épidermiques ou des naevocytes dermo-épidermiques.

Tandis que toutes les statistiques à travers le monde soulignent l'incidence croissante du MMC, on note d'autre côté une amélioration globale de son pronostic, liée en grande partie à une détection améliorée des lésions précoces et à leur traitement surtout chirurgical. Les Auteurs montrent les plus récentes et les plus acceptables lignes clinico-thérapeutiques pour le mélanome malin cutané.

**Summary.** – Primary cutaneous malignant melanoma is the leading fatal illness arising in the skin. As a result of a dramatic increase in incidence, this disorder, once considered rare, is now being widely studied. It has been suggested that cutaneous melanoma represents approximately 2 percent of cancers as for incidence (excluding non-melanoma skin cancer) and 1 to 2 percent of cancer deaths. Malignant melanoma, in contrast to many other forms of cancer, occurs chiefly during the productive years (from age 20 to age 60) with the exception of lentigo malignant melanoma, one of the rarest types, that occurs predominantly in the elderly.

The tumor is a visible one: there are certain telltale features that should enable anyone to suspect the disorder at an early and potentially surgically curable phase.

The Authors show the most recent and most accepted guidelines of care for cutaneous malignant melanoma.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Frati C. et al.: «L'epidemiologia del melanoma». In: atti del convegno sul melanoma; terme pompeo-ferentino (FR), 30 aprile 1992;
- 2) MacLennan et al.: «Increasing incidence of cutaneous melanoma». J. nat. canc. inst. 84:18; 1427, 1992;
- 3) Balch C.L. et al.: «Cutaneous melanoma». Ed. J.P. Lippincott Company, 1992;
- 4) Cavalieri R. et al.: «Melanoma: indagine epidemiologica di un trentennio nell'IDI». Chron. Dermatol. 4: 487-508, 1992;
- 5) G.I.P.Me.: «Il melanoma cutaneo: protocollo di diagnosi e terapia». Segrate (MI) 24/06/1991;
- 6) Wilson D. et al.: «Non-medical implications of malignant melanoma». Br J. Plast Surg. 46 (2): 158-159, 1993;
- 7) Coit D.G. et al.: «The role of surgery in cutaneous malignant melanoma». Cancer Treat Res 65: 297-334, 1993;
- 8) Quan W.D. et al.: «Immunology and immunotherapy of melanoma». Cancer Treat Res 65: 257-277; 1993;
- 9) Nathanson L. et al.: «Chemotherapy of malignant melanoma». Cancer Treat Res 65: 335-354, 1993;
- 10) Task Force on Malignant Melanoma: «Guidelines of care for malignant melanoma». J. Am. Ac Dermatol. 28 (4): 638-641, 1993.

## LE PATOLOGIE OSTETRICHE E GINECOLOGICHE IN SOMALIA: ESPERIENZE DI DUE MESI NELL'OSPEDALE MILITARE DA CAMPO A JOHAR

R. Depalo\*

V. Quagliara\*\*

### INTRODUZIONE

L'impiego delle Forze Armate in missioni umanitarie, attualmente sempre più frequente, ha forzato i tempi per l'allestimento, anche in strutture sanitarie campali, di reparti di Ostetricia e Ginecologia. In questo lavoro si prende in esame l'esperienza svolta nel periodo dal 7.9.93 al 7.11.93 presso il Reparto di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale da Campo – Reparto di Sanità della Brigata "Centauro" – operante nel Distretto di Johar (Somalia), nell'ambito dell'Operazione IBIS-UNOSOM II (fig. 1).

### L'ORGANIZZAZIONE

L'Ospedale da Campo, costituito da "shelters" a volume variabile collegati a tende pneumatiche, era stato schierato nella cittadina di Johar (40.000 abitanti circa), a 100 km a nord-est di Modagiscio.

Il Reparto di Ostetricia e Ginecologia rappresentava un secondo livello d'intervento in quanto esisteva una "maternità" gestita dall'organizzazione "Medicos sin Fronteras" e da personale somalo; disponeva di una Sala Parto ricavata in una tenda collegata direttamente con il Pronto Soccorso e con la Sala Operatoria, dotata di tutte le attrezzature per l'assistenza al parto. La degenza era allestita in una preesistente struttura in muratura ristrutturata, direttamente collegata con la Neonatologia.

L'attività specialistica si svolgeva durante l'arco diurno; di notte, a causa della guerra civile in atto,

della carenza assoluta di mezzi di trasporto, delle pessime condizioni della viabilità e dell'assenza di illuminazione pubblica, non vi era, se non sporadicamente, afflusso di pazienti. Durante la mattinata, risolti i casi urgenti, si procedeva alle visite specialistiche ambulatoriali. Il personale operante era costituito da uno specialista ostetrico-ginecologo e da una Infermiera Volontaria della CRI e si avvaleva della collaborazione del chirurgo per l'attività operatoria. I mezzi diagnostici a disposizione erano sufficienti per condurre l'attività specialistica; si disponeva infatti, oltre ad un attrezzato laboratorio analisi, di un ecografo e di un Doppler cardio-fetale.

Al di là dei problemi contingenti di disagio ambientale e del continuo stato di emergenza in cui si operava riteniamo che alcuni fattori peculiari della realtà somala abbiano condizionato, in senso sfavorevole, l'evoluzione delle patologie ostetrico-ginecologiche. Tali fattori possono essere disinti in:

- 1) Fattori di carattere generale legati all'ambiente.
- 2) Fattori particolari legati alla donna somala.



Fig. 1 – Veduta aerea dell'ospedale da campo di Johar.

\* Capo Servizio Ginecologia – Ospedale Militare di Bari.

\*\* Capo Reparto Chirurgia – Ospedale Militare di Bari.



Nel primo gruppo è da considerare la situazione igienico-sanitaria assolutamente scadente in cui è costretta a vivere questa popolazione: mancanza di acqua potabile e di sistema fognante, mancanza di saponi e detersivi, assenza di strutture sanitarie organizzate (frequente era il ricorso agli stregoni). Un altro elemento è la carenza nutrizionale con dieta a prevalente componente amidica (farina di mais) dove la parte proteica, minimamente rappresentata, è costituita da latte di cammelli o di bovini, peraltro inquinato sia alla fonte, a causa di animali ammalati, sia nella fase della raccolta e della manipolazione, e da carni inquinate per l'assenza di mezzi di conservazione.

L'alta incidenza di malattie endemiche quali la malaria, la TBC, la lue, le parassitosi intestinali ecc., rappresentano dei cofattori estremamente sfavorevoli. Per quanto riguarda la malaria si è constatato il rapporto diretto con l'incidenza di aborti spontanei, parti prematuri, gestosi EP, morti endouterine fetali per amnionite (liquido amniotico a purea di piselli). Il trattamento con cloroquina ha nettamente migliorato l'incidenza di tali patologie.

La carenza assoluta di mezzi di trasporto (fig. 2) non consente la rapida ospedalizzazione dei casi abbisognevola; alcune volte tale ritardo si rivela determinante per l'evoluzione infausta delle patologie.

I fattori sfavorevoli particolarmente legati alla donna somala sono rappresentati dal generale rifiuto della visita, determinato dalla religione islamica; poche donne accettano la visita e sono quelle con un tessuto culturale più elevato. La maggior parte ricorrono al ginecologo solo quando è strettamente necessario.

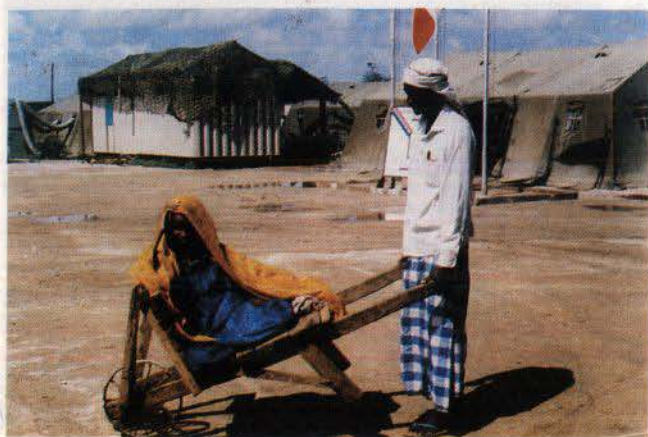


Fig. 2 – Mezzi di trasporto somali.

L'infibulazione (pratica consistente nel decapitare il clitoride all'età di 5-6 anni e chiudere la breccia con suture artigianali) quando non determina la morte per emorragie o infezioni porta a stenosi dell'orifizio vulvare e, talora, ad occlusioni dell'uretra anteriore con formazione di fistole urinarie secondarie; questo comporta notevoli difficoltà sia nell'approccio diagnostico, sia nell'espletamento del parto. Anche la caratteristica antropometrica del bacino, a prevalenza androide, rappresenta, nelle primipare, un fattore negativo perché causa la mancata rotazione interna della parte presentata e quindi un allungamento, anche di ore, della fase espulsiva.

Il taglio cesareo è rifiutato dalle donne a causa della loro religione; da parte nostra si è dovuto ricorrere molto poco a tale pratica anche perché gli esiti di un taglio cesareo avrebbero, per i maggiori rischi di rottura d'utero, condizionato inevitabilmente un parto successivo in una donna a cui non è garantita l'assistenza ostetrica futura.

## L'ATTIVITÀ SVOLTA

Nel periodo in esame sono state effettuate 235 visite specialistiche e 79 ecografie. L'attività di Sala Parto è consistita in 21 parti a termine ed 1 prematuro, con 21 nati vivi (due gravidanze bigemellari – fig. 3) e 3 nati morti.

I parti spontanei sono stati 17, di cui 4 eutoci (fig. 4), 3 operativi con applicazione di ventosa, 10 caratterizzati da defibulazione ed episiotomia: Sono stati effettuati 5 tagli cesarei d'urgenza; un caso per



Fig. 3 – Parto gemellare.





Fig. 4 – Assistenza a parto spontaneo.

morte endouterina di feto a termine in presentazione di spalla con procidenza di arto superiore (complicato, peraltro, da una DIC risolta con la somministrazione di eparina solfato endovena – fig. 5); un altro caso di sofferenza fetale acuta in paziente con presentazione podalica e procidenza di arto inferiore; un caso di sofferenza fetale acuta da mancato impegno della parte presentata er sproporzione feto-pelvica (donna in travaglio da 3 giorni); un caso di sofferenza fetale acuta per 3 giri di funicolo intorno al collo serrati; l'ultimo caso di sofferenza fetale acuta per inserzione velamentosa di funicolo.

Inoltre sono state eseguite 2 revisioni strumentali endouterine d'urgenza per metrorragie da aborti incompleti, pazienti entrambe malariche; un'annessiectomia per gravidanza extrauterina tubarica; un'isterectomia subtotale post-partum per



Fig. 5 – Urgenza ostetrica.

atonìa secondaria e placenta accreta in paziente sottoposta a secondamento manuale.

L'attività chirurgica ginecologica è consistita in:

una isterectomia subtotale con annessiectomia bilaterale in paziente con voluminoso fibromioma a nodi multipli (gr. 3000), una isterectomia totale con conservazione degli annessi per prolasso utero-vaginale di terzo grado in paziente già sottoposta a un tentativo chirurgico di isteropepsi; una chiusura di fistola vescico-vaginale conseguente ad infibulazione; una incisione e drenaggio di un voluminoso ascesso della ghiandola del Bartolino in bambina di 10 anni che era ricoverata in ortopedia per frattura bilaterale degli acetaboli; una revisione della cavità uterina per metrorragia profusa in paziente di 65 anni probabilmente affetta da carcinoma endometriale, la quale rifiutò ulteriori accertamenti e cure (tab. 1).

Tab. 1 – Operazione IBIS: attività ostetrico-ginecologica svolta presso l'Ospedale Militare da campo di Jobar – Somalia (Sett.-Nov. 1993)

Visite ambulatoriali:	N.235
Ecografie:	N. 79
Interventi eseguiti: N. 14	
– n. 3 Isterectomie	
– n. 1 Annessectomia	
– n. 1 Ascesso della ghiandola del Bartolino	
– n. 1 Fistola vescico-vaginale	
– n. 3 R.C.U.	
– n. 5 Tagli cesarei	
Parti: N. 22	
– a termine:	n. 21
– prematuri:	n. 1
– spontanei:	n. 17
	4 eutocici
	3 operativi con ventosa
	10 defibulazione, episiotomia
– tagli cesarei:	n. 5



## CONCLUSIONI

L'esperienza descritta conferma quanto opportuno sia il completamento delle strutture sanitarie militari campali con reparti di Ostetricia e Ginecologia in quanto le recenti missioni umanitarie hanno ampiamente dimostrato che la Sanità Militare è chiamata ad erogare un servizio plurispecialistico anche a favore di tutti i residenti nel territorio delle operazioni e non limitato ad una parte della popolazione, quella militare, che ancor oggi non prevede personale femminile alle armi. Questo lavoro inoltre vuole offrire un contributo per chiarire le caratteristiche delle patologie ostetrico-ginecologiche affrontate in un contesto di disagio operativo e i fattori, molto particolari, condizionanti l'esito di tali patologie.

Per quanto riguarda le urgenze ostetriche si ritiene che, anche in un contesto bellico, debbano essere trattate in maniera autonoma rispetto alle altre urgenze; suggeriamo quindi di completare l'ospedale da campo con una sala chirurgica, con annessi servizi, completamente autonoma; ciò per non incorrere nelle inevitabili dilazioni di trattamento, con le relative infauste conseguenze, in caso di contemporaneo afflusso di urgenze di altra natura.

In conclusione la presenza di un Reparto di Ostetricia e Ginecologia nell'Ospedale da Campo di Johar ha rappresentato per le donne somale una piccola ancora di salvezza. Il risultato più lusinghiero è stato quello di far breccia in un muro di dogmatismo tribale-religioso, riuscendo a far comprendere alle donne che la tutela della propria salute e della maternità rappresentava un diritto fondamentale e un modo migliore di essere presenti nella, seppur martoriata, società somala.

**Riassunto.** — Gli Autori descrivono la natura e le caratteristiche delle patologie ostetrico-ginecologiche trattate in due mesi di lavoro in Somalia; concludono sottolineando l'opportunità dell'allestimento, negli ospedali da campo impegnati in missioni umanitarie, di Reparti di Ostetricia e Ginecologia; suggeriscono di completare tali reparti con una sala chirurgica riservata al trattamento delle urgenze ostetriche, allo scopo di ottimizzare, anche in un contesto bellico, l'attività operatoria complessiva.

**Résumé.** — Les Auteurs décrivent la nature et les caractéristiques des pathologies obstétricales-gynécologiques traitées dans deux mois de travail en Somalie; ils concluent en soulignant l'opportunité de l'établissement, dans les Hôpitaux de campagne engagés dans les missions humanitaires, des services d'obstétrique et de gynécologie; ils suggèrent de compléter ces services avec une salle chirurgicale réservée au traitement des urgences obstétricales au but d'optimiser, même dans un contexte de guerre, l'activité d'opération d'ensemble.

**Summary.** — The Authors describe the nature and characteristics of obstetric and gynaecologic diseases treated in two months of medical assistance in Somalia. They conclude stressing the validity of having a division of Obstetrics and Gynaecology in field hospitals during humanitarian operations. They suggest to provide these divisions with an operating room reserved to obstetric emergencies, optimizing the overall surgical assistance in a war context.

## **RILIEVI EPIDEMIOLOGICI SULLO STATO DI SALUTE DENTALE DI UN CAMPIONE DI MILITARI DI LEVA DELL'AERONAUTICA MILITARE**

**Cap. CSA E. Pacilio\***

**S. Ten. CSA A. Manieri\*\***

### **INTRODUZIONE**

Negli ultimi anni un notevole incentivo è stato dato, soprattutto nei Paesi Anglosassoni e Scandinavi, alla divulgazione di programmi di prevenzione oro-dentale (3). È indubbio che l'apertura delle frontiere nell'ambito dei Paesi della C.E.E. pone oggi all'attenzione della nostra Nazione problematiche sinora eluse e che dovranno in un prossimo futuro trovare, invece, soluzioni rapide ed idonee (8).

La sensibilizzazione della popolazione verso misure igienico-sanitarie volte a limitare l'insorgenza di determinati fenomeni patologici appare, oggi, l'arma più efficace per l'intercettazione di malattie più o meno gravi e totalmente curabili se diagnosticate in fase precoce.

Se consideriamo tali premesse risulta evidente quale ruolo potrebbe assumere la prevenzione od un adatto programma di educazione sanitaria nella patologia di un distretto anatomico così facilmente esplorabile quale è quello della cavità orale (4).

Attualmente è possibile trovare in letteratura numerosi lavori di ricerca epidemiologica condotti su campioni selezionati atti a rilevare la presenza di comuni malattie della bocca quali: carie, malocclusioni, parodontopatie. In particolare, per quanto riguarda l'epidemiologia della carie, recenti studi effettuati su gruppi di militari di leva di diverse regioni italiane hanno indicato notevoli discrepanze e variabilità di risultati in termini di indici di DMF e percentuali di soggetti carieimmuni (2, 6, 7, 9, 10). Quali siano le cause che hanno condotto ad una tale

diversificazione di risultati non è chiaro (fattori locali, metodologie differenti?), certo è che trarre delle conclusioni ai fini di una pianificazione sanitaria e soprattutto stabilire delle medie statistiche risulta impossibile o quanto meno assai difficile.

La nostra indagine, eseguita su di un campione di 210 militari di leva dell'Aeronautica Militare in forza presso il 9° Stormo "F. Baracca" di Grazzanise (CE), ha avuto come scopo quello di valutare lo stato di salute oro-dentale ed in particolare la prevalenza della carie al fine di evidenziare l'indice DMF dei soggetti esaminati ed altri parametri di interesse epidemiologico-statistico.

### **MATERIALI E METODI**

Sono stati sottoposti a visita odontoiatrica presso il gabinetto dentistico del Servizio Sanitario del 9° Stormo "F. Baracca" di Grazzanise (CE) 210 avieri in servizio di leva obbligatorio presso lo stesso aeroporto militare.

Il gruppo di soggetti esaminati, di età compresa tra i 19 e i 26 anni, è da considerare omogeneo per sesso ed età oltre che per regione di provenienza.

L'indagine è stata compiuta nel semestre Aprile-Settembre 1993 mediante la compilazione di 210 schede odontoiatriche a cura dell'Ufficiale medico in SPE (Dirigente Sanitario) e dell'Ufficiale medico di complemento in FB (Capo nucleo Pronto Soccorso).

La visita odontoiatrica è stata effettuata impiegando specchio e specillo, e mediante l'ausilio di un riunito con lampada a luce bianca.

La raccolta dei dati riferiti alla patologia cariosa ha avuto come indice di misura il DMF dell'OMS (1, 11), mentre per quanto concerne le condizioni di igiene orale è stato valutato l'accumulo di depositi

\* Dirigente Servizio Sanitario 9° Stormo "F. Baracca", Grazzanise (CE).

\*\* Capo Nucleo Pronto Soccorso Servizio Sanitario 9° Stormo "F. Baracca" Grazzanise (CE).



molli mediante l'utilizzo di un rivelatore di placca in compresse. Inoltre si è indagato, con accurata anamnesi, sulle pratiche di igiene e prevenzione orale del campione esaminato, come ad esempio l'uso dello spazzolino, dei dentifrici fluorati o l'abitudine ai controlli saltuari dal dentista.

## RISULTATI

Il campione di soggetti esaminati è risultato essere composto da militari di leva provenienti tutti da province della Campania (tab. 1) e con una età media di 20,7 anni (tab. 2).

Nel 90,4% dei giovani esaminati era presente almeno una lesione cariosa in atto, nel 47,6% è stata constatata l'assenza di almeno un elemento dentario conseguente ad estrazione chirurgica, e nel 42,8% dei casi la presenza di almeno una otturazione terapeutica (tab. 3). La percentuale di soggetti carieimmuni è risultata essere del 9,5%.

In particolare 55 soggetti risultavano affetti da

*Tabella 1 – Province di provenienza del campione esaminato*

Province	N. soggetti
Napoli	64
Avellino	35
Caserta	89
Salerno	22
Tot. 210	

*Tabella 2 – Suddivisione per età del campione esaminato*

Età in anni	N. soggetti
19	64
20	45
21	40
22	31
23	19
24	6
25	4
26	1
età media 20,7	tot. 210

*Tabella 3 – Frequenze percentuali di soggetti con almeno 1 dente cariato (D), mancante (M), otturato (F)*

Soggetti	%
D	90,4
M	47,6
F	42,8

una sola lesione cariosa, 45 da due lesioni cariose, 41 da tre lesioni cariose, 71 da più di tre lesioni (tab. 4).

Gli elementi dentari maggiormente colpiti dalla carie sono risultati essere i primi molari inferiori, seguiti dai secondi molari inferiori, primi molari superiori, secondi molari superiori, secondi premolari inferiori, primi e secondi premolari superiori. Una bassissima cariorecettività invece è stata evidenziata a carico degli incisivi e soprattutto dei canini (tab. 5).

Dai dati raccolti è stato calcolato un valore del DMF uguale a 4,8 che suddiviso singolarmente nelle componenti "decayed", "missed" e "filled" ha evidenziato un indice D=2,8, M=0,8 ed F=1,2 (tab. 6).

La quota di denti cariati (decayed) pertanto ha influito sul valore DMF in una percentuale pari al 58,4%, mentre gli elementi mancanti ed otturati hanno pesato rispettivamente in misura del 16,8% e 24,8%.

L'indice DMF in base alla localizzazione degli elementi dentari ha rivelato valori pari a 4,7 per i denti posteriori, 0,1 per quelli anteriori, 1,9 per l'arcata superiore e 2,9 per l'arcata inferiore (tab. 7).

*Tabella 4 – Numero di carie presenti per soggetto affetto da patologia cariosa*

N. carie	N. soggetti (%)
1	55 (26)
2	45 (21)
3	41 (19)
4	34
5	15
6	11
7	2 (34)
8	4
9	5

*Tabella 5 – Frequenze percentuali degli elementi dentali affetti da lesione cariosa*

Elemento dentale	%
Primo superiore	2
Primo inferiore	2
Secondo superiore	1
Secondo inferiore	0
Terzo superiore	0
Terzo inferiore	0
Quarto superiore	14
Quarto inferiore	0
Quinto superiore	14
Quinto inferiore	19
Sesto superiore	52
Sesto inferiore	71
Settimo superiore	24
Settimo inferiore	62
Ottavo superiore	10
Ottavo inferiore	33

*Tabella 6 – DMF del campione esaminato e peso relativo delle componenti D, M ed F*

DMF = 4,8
D = 2,8
M = 0,8
F = 1,2

*Tabella 7 – DMF relativo ai settori dentari*

Elementi dentari	DMF
Anteriori	0,1
Posteriori	4,7
Superiori	1,9
Inferiori	2,9

In relazione al grado di istruzione dei soggetti esaminati il valore DMF non ha mostrato significative variazioni (tab. 8).

L'esame delle condizioni di igiene orale, effettuato con l'ausilio di un rivelatore di placca in compresse, ha dimostrato l'assenza di depositi molli solo nel 18% dei casi, mentre accumuli moderati o abbondanti

sono stati accertati nel 40% dei soggetti esaminati (tab. 9).

In merito alla domanda posta ad ognuno dei giovani militari di leva sulle pratiche di igiene orale da essi adottate, tutti hanno riferito di usare lo spazzolino almeno una volta al giorno, l'80% due volte al giorno, il 15% tre volte al giorno. Dentifrici fluorati venivano usati nel 94% dei casi, mentre il filo interdentale era utilizzato solamente da 3 persone (1,4%). Il 30% degli esaminati aveva effettuato l'ultima visita di controllo presso un dentista da meno di 6 mesi, il 27% da più di 6 mesi ma da meno di 1 anno, ed il 43% da più di 1 anno (tab. 10).

## CONCLUSIONI

Dai risultati ottenuti dalla nostra indagine appare evidente la necessità di una maggiore attenzione ai problemi dell'igiene orale e della prevenzione stomatologica da parte dei giovani adulti delle zone geografiche interessate nella ricerca.

Nonostante infatti gli indici di DMF rilevati si attestino su valori ai limiti minimi di quelli scaturiti da altri studi sull'argomento, purtuttavia la patologia cariosa è risultata essere ancora molto diffusa se si considera che nel 34% dei soggetti esaminati erano presenti più di tre elementi dentali affetti da lesioni in atto.

*Tabella 8 – DMF relativo al grado di istruzione del campione esaminato*

Scolarità	DMF
Elementare	4
Media inferiore	4,8
Media superiore	5
Universitaria	4,7

*Tabella 9 – Condizioni di igiene orale del campione esaminato*

Placca batterica	% di soggetti
Assente	18
Lieve	42
Moderata	24
Abbondante	16



Tabella 10 – Misure di igiene e prevenzione orale praticate dal campione esaminato

Spazzolino dentale	Filo interdentale	Dentifrici fluorati	Visite periodiche dal dentista
Usato da: 100% (una volta al giorno)	usato da: 1,4% (3/210)	usati da: 94%	ultima visita effettuata: 30% (negli ultimi sei mesi)
80% (due volte al giorno)			27% (da almeno di un anno ma da più di sei mesi)
15% (tre volte al giorno)			43% (da più di un anno)

Inoltre notevoli deficienze sono state riscontrate per quanto concerne gli aspetti relativi alla prevenzione ed alla profilassi odontoiatrica, mentre sorprendentemente non sono state rilevate variazioni indicative nella valutazione del DMF in relazione al grado di istruzione dei soggetti (e ciò indubbiamente a testimonianza della positiva opera di divulgazione delle più elementari pratiche di igiene orale da parte dei comuni mezzi di comunicazione di massa).

Pertanto è auspicabile che in un immediato futuro l'obiettivo prefissato dell'OMS per l'anno 2000 (5) in tema di salute dentale (riduzione dell'indice DMF nel mondo) abbia un concreto riscontro in un sempre maggiore sforzo da parte del personale medico specialista nel richiamare l'attenzione del paziente verso un aspetto sociale così importante qual è quello della prevenzione stomatologica.

**Riassunto.** – Gli Autori espongono i risultati relativi ad una indagine epidemiologica sulla prevalenza della patologia cariosa ed in generale sulle condizioni di igiene orale in un campione di 210 militari di leva in forza presso l'Aeroporto militare del 9° Stormo "F. Baracca" di Grazzanise (CE).

La ricerca, che ha avuto in primo luogo lo scopo di valutare l'indice DMF dei soggetti esaminati, ha evidenziato le carenze ancora esistenti in tema di prevenzione orodentale tra i giovani delle province della regione Campania.

L'omogeneità, per regione di provenienza, sesso ed età, del gruppo di militari in esame ha fatto sì inoltre che i dati ottenuti acquisissero valore di alta significatività relativamente alle variabili considerate.

**Résumé.** – Les Auteurs exposent les résultats d'une étude épidémiologique à propos de la carie dentaire et généralement des conditions d'hygiène de la bouche dans un échantillon de 210 recrues près de l'Aéroport militaire de Grazzanise (Caserta).

La recherche, qui avait surtout le but d'évaluer l'index DMF des sujets examinés, a mis en évidence les défauts de prévention oro-dentaire parmi les jeunes gens de la région Campania. L'homogénéité du groupe de militaires pour ce qui concerne la provenance, le sexe et l'âge a donné une signification particulière aux données obtenues.

**Summary.** – The Authors report the results of a study about the caries epidemiology and the oral health conditions in a group of 210 young soldiers of the Italian Air Force.

The research had the purpose to value the DMF index of the examined young people and then the lacks concerning dental prevention among the subjects of the sample.

The considered group of soldiers was homogeneous for geographic area of origin, sex and age, and therefore the results of the study are considered very significant as regards the concerned factors.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Bellaguarda G., Ailliaud D., Trisoglio M.: «La formula dell'OMS per la registrazione degli indici dello stato di salute bucco-dentale». *Prev. Stomat.*, 13, 34, 1977;
- 2) Bianco A.: «Valutazione clinico-statistica delle condizioni di igiene orale di un campione di militari di leva».

Minerva Stomatol., 37: 911-914, 1988;

- 3) Bille J., Hesselgren K., Thylstrup A.: «Dental caries in Danish 7, 11 and 13 year-old children in 1963, 1972 and 1981». Caries Research, 20: 534-642, 1986;
  - 4) FDI Federazione Dentaria Internazionale: «Obiettivi della salute oro-dentaria per l'anno 2000». Prevenzione Stomatologica, 2: 1983;
  - 5) Janczuk Z.: «Oral health of polish children and WHO/FDI goals for the year 2000». Community Dental Oral Epidemiology, 17: 75-78, 1989;
  - 6) Messina P., Martinelli R., Solimei G.E.: «Rilievi clinico-statistici di salute ed igiene orale su un campione di popolazione di militari di leva». Parodont. e Stomatol., 1: 39-44, 1984;
  - 7) Miotti F., Passi P., De Nart E.: «Indagine epidemiologica sulle condizioni dento-parodontali di un campione di militari di leva provenienti dalle varie regioni d'Italia». Giornale di Medicina Militare, anno 137°, fascicolo 3: 1987;
  - 8) Novellone A.: «La carie in Europa». Prevenzione e Assistenza Dentale, 3: 14, 1987;
  - 9) Remacci C.A., Blarzino A.: «Frequenza della carie dentaria nei soggetti sottoposti a visita selettiva nell'Aeronautica Militare». Atti Conv. Internaz. Aggiornamento su: «Prevenzione della carie dentaria. Aspetti medico-sociali». Nuova Tec. Graf. Roma, pag. 237, 1976;
  - 10) Stramezzi A.M., Puleo A., Barbini P.: «Epidemiologia di carie e parodontopatie». Indagine su 5000 militari di leva». Dental Cadmos, 5: 64-75, 1990;
  - 11) World Health Organisation: «Oral health surveys basic methods». W.H.O., Ginevra 1977.
-



## TECNICHE DI ANESTESIA GENERALE A BORDO DI UNITÀ DELLA MARINA MILITARE

C.C. (MD) R. Lombardi

T.V. (MD) A. Tortora

Dr. L. Bonetti

### INTRODUZIONE

Si vogliono studiare e proporre alcune modifiche riguardo alle apparecchiature per Anestesia Generale (A.G.) attualmente presenti su alcune Unità della Marina Militare Italiana (M.M.I.).

Appare utile, innanzitutto, indicare le Unità Navali Maggiori (UU.NN.) ove può, in casi evidentemente selezionati, essere ipotizzabile una esigenza operativa del tipo A.G.

Incrociatori : N.P.A. G. Garibaldi; N. V. Veneto  
Fregate : Classe Maestrale (8); Classe Lupo (4)  
Corvette : Classe Minerva (6)  
LL.DD.PP. : Classe S. Giorgio (2 + 1)  
Nave A. Vespucci

### ESIGENZE OPERATIVE

Tenendo presente le direttive generali in ambito NATO, il Soccorso Sanitario deve essere svolto per "Livelli" (Echelons) di specializzazione e complessità di interventi dalla Linea del Fronte alle retrovie.

Mentre, però, tale concetto può avere una sua dislocazione spazio-temporale ben definita in caso di conflitto terrestre, è di più difficile applicazione in ambito navale dove la singola Nave può trovarsi indifferentemente in prima linea o nelle retrovie a seconda dell'impiego operativo specifico e dove singoli settori della stessa Unità si possono configurare a "livelli" diversi.

In ambito navale, comunque, in generale, la catena di soccorso può essere così immaginata:

I, II Livello: Corvette, Fregate, CCTT

Compito: Triage, manovre "salva vita", stabilizzazione, evacuazione (Solo in casi estremi trattamenti operativi classici).

III (IV) Livello: Incrociatori, LLDDPP

Compito: Accoglienza dei traumatizzati dalle altre UU. e/o da terra, stabilizzazione per trattamento definitivo.

### 1. CRITERI GENERALI PER LA SCELTA DELL'APPARECCHIO DI ANESTESIA GENERALE A BORDO

In considerazione delle caratteristiche peculiari degli eventuali trattamenti in A.G. in ambito Navale (chirurgia d'urgenza con prevalenza traumatologica) e delle importanti limitazioni logistiche rispetto ad una struttura ospedaliera convenzionale, l'apparecchio di A.G. ideale dovrebbe presentare le seguenti caratteristiche:

- a) Facile trasportabilità con peso ed ingombro ridotti al minimo;
- b) Principio di funzionamento facile e sicuro;
- c) Possibilità di impiego in carenza o assenza di gas medicali compressi (in condizioni estreme);
- d) Possibilità di ventilazione spontanea, assistita e artificiale normale e/o meccanica, mentre non risultano necessarie modalità di ventilazione sofisticate (IMV, SIMV, ecc.) di applicazione più strettamente rianimatoria;
- e) Possibilità di erogare concentrazioni di O<sub>2</sub> fino al 100%;
- f) Presenza di erogatore per isofluorane che, allo stato attuale, risulta essere l'agente inalatorio preferibile per stabilità cardiocircolatoria, per velocità di induzione e risveglio, per la possibilità di sottoporre a più anestesi ravvicinate lo stesso paziente senza inconvenienti e perché dotato di sufficiente potenza da permettere la realizzazione di A.G. in miscela aria/ossigeno (senza, cioè, il bisogno di NO<sub>2</sub>). L'isofluorane, inoltre, non è infiammabile: caratteristica, questa, di estrema importanza in ambiente navale.

## 2. SOLUZIONI TECNICHE DISPONIBILI

Attualmente non esiste un singolo apparecchio per A.G. che possa soddisfare tutte le esigenze di cui al punto 1).

Per questa ragione risulta opportuno adottare un sistema modulare in cui la componente base sia in grado di permettere l'anestesia inalatoria anche in caso di carenza o assenza di gas medicali compressi.

Se, invece, i gas medicali compressi sono disponibili, il sistema può essere ampliato mediante l'impiego di un apparecchio convenzionale di anestesia a flusso continuo con ventilatore automatico, restando valide le considerazioni circa la trasportabilità e l'ingombro (fig. 1).

### 2.a) Apparecchio Draw-Over

L'elemento base del sistema è costituito da un apparecchio Draw-Over (D-O). Dal momento che questo tipo di apparecchio risulta totalmente sconosciuto alla maggior parte degli anestesisti che operano in strutture convenzionali, risulta opportuno fornire alcune sintetiche informazioni. L'apparecchio D-O è stato progettato per permettere l'esecuzione di

anestesia inalatoria in condizioni ambientali difficili (3) con particolare riferimento ad un difficoltoso od impossibile approvvigionamento di gas medicali compressi. Un sistema D-O risulta in dizione alle Forze Armate Britanniche (Triservice Apparatus - Penlon Ltd. Abington England) (4) ed è stato impiegato in maniera continuativa durante il conflitto delle Falkland (11). In generale i sistemi D-O sono indicati come soluzione tecnica adeguata (anche se non unica) da numerosi Autori che, negli ultimi anni, hanno esaminato i problemi di anestesia in condizioni ambientali difficili, segnatamente in condizioni belliche, nei paesi in via di sviluppo (2) e nel contesto delle Maxi emergenze con prevalenza di patologia traumatica (3, 8, 11, 12).

### Descrizione Apparecchio (Fig. 1)

Le parti componenti il D-O sono rappresentate da un vaporizzatore a bassa resistenza interna, da un pallone autoespansibile tipo Ambu, una valvola unidirezionale a doppia funzione (Ventilazione spontanea/artificiale) e un tubo economizzatore di Ossigeno (OET).

Il sistema permette di effettuare l'anestesia gene-

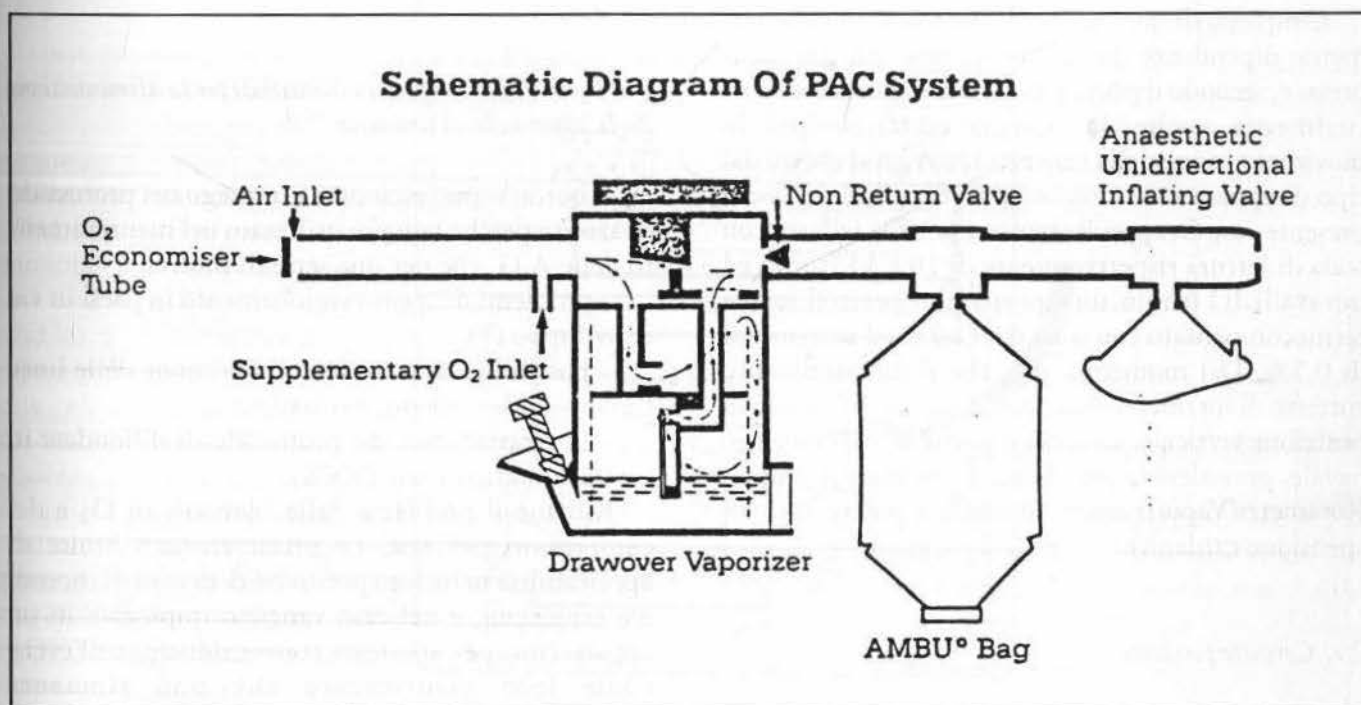


Fig. 1 - Apparecchiatura Draw-Over.



rale inalatoria con le stesse modalità degli apparecchi convenzionali con ventilazione spontanea, assistita o artificiale manuale in maschera o con intubazione tracheale. Il gas di ventilazione (Carrier Gas) è costituito da aria ambiente, arricchita, se necessario, con O<sub>2</sub>. Un flusso di O<sub>2</sub> di 1 lt/min produce concentrazioni inspiratorie di circa il 30% con un volume di ventilazione di 8 lt/min. I sistemi D-O soddisfano, praticamente, quasi tutti i requisiti di cui al punto 1.

I possibili inconvenienti sono costituiti da:

a. Impossibilità di effettuare ventilazione artificiale meccanica;

b. FI O<sub>2</sub> massima ottenibile di circa il 60% (nella configurazione in cui viene commercializzato il sistema). È possibile, però, con una semplice modifica erogare concentrazioni di O<sub>2</sub> al 100%. (Vedi in seguito)

c. Impiego problematico in caso di ambiente contaminato (esposizione NBC), anche se, in questo caso può essere inserito un filtro su un punto di ingresso dell'aria;

d. Attuale scarsa o nulla familiarità del personale addetto alla anestesia con il tipo di attrezzatura in oggetto.

## *2.b) Apparecchio Convenzionale per Anestesia (a flusso continuo)*

L'impiego di questo tipo di apparecchi è assolutamente dipendente dall'alimentazione con gas compressi e, secondo il principio di funzionamento, eventualmente anche da energia elettrica (per la movimentazione della concertina). A prescindere dal tipo di apparecchio ritenuto più idoneo, deve essere presente: un Gruppo Rotametri per O<sub>2</sub> ed aria con scala di lettura rispettivamente di 10 e 15 lt/min ed intervalli di 1 lt/min; un vaporizzatore per isofluorane termocompensato con scala da 0 a 5% ed incrementi di 0,5%. Dal momento, poi, che il funzionamento corretto di rotametri e vaporizzatore si verifica solo in posizione verticale, sarebbe opportuno, nell'impiego navale, prevedere la possibilità di montare il gruppo Rotametri/Vaporizzatore su staffa a parete con sospensione cardanica.

## *2.c) Circuito paziente*

Può configurarsi in tre tipi fondamentali:

– lineare elementare (così detto “và e viene”) ma

con elevato consumo di gas freschi (2-3 volte il volume minuto);

– circuito aperto con valvola “non rebreathing” (consumo di gas pari al volume minuto);

– circuito rotatorio con assorbitore di CO<sub>2</sub>. Permette il massimo risparmio di gas freschi (2-3 lt/min), ma è complesso ed ingombrante.

Il secondo e il terzo tipo di circuito sono utilizzabili anche in ventilazione artificiale meccanica.

## *2.d) Ventilatore automatico*

La presenza di ventilatore automatico implica maggior complessità delle apparecchiature, maggior consumo di gas compressi nel caso sia alimentato pneumaticamente e/o la dipendenza da fonti di energia elettrica in caso sia alimentato elettricamente.

Tuttavia v'è realisticamente considerato che, in caso di impegno bellico, il team chirurgici/anestesisti debba trattare contemporaneamente più pazienti (1); alcuni di questi possono necessitare di ventilazione artificiale come supporto di funzioni vitali, anche in assenza di indicazioni chirurgiche. Per questi motivi sarebbe opportuno dotare almeno alcune strutture di un ventilatore automatico.

## *2.e) Fonti di gas compressi utilizzabili per la alimentazione degli apparecchi di anestesia*

A bordo si può escludere l'impiego del protossido di azoto e perché non più utilizzato nel mantenimento delle A.G. che per una serie di motivi:

– problemi di approvvigionamento in paesi in via di sviluppo (7);

– possibilità di scambio e conversione delle linee durante l'allestimento e/o lavori;

– la caratteristica del protossido di diffondere in cavità contenenti aria (PNX).

Rimane il problema delle bombole di O<sub>2</sub> e dei compressori per aria. Le prime trovano limite di applicabilità nella loro pericolosità in caso di incendi e/o esplosioni, e nel caso vengano impiegate in un apparecchio per anestesia convenzionale, nell'eventuale loro esaurimento che può rimanere misconosciuto. I compressori per aria già presenti a bordo potrebbero essere una soluzione vantaggiosa

per alimentare un apparecchio convenzionale con ventilatore automatico. Il loro limite sta nell'impiego in caso di attacco Chimico, in quanto questi apparecchi prelevano solitamente il gas da comprimere in una zona non protetta (esterno nave) da attacchi NBC. (Cala OSSALC – Subacquei).

Una soluzione che parrebbe efficace può esser trovata mediante l'impiego di accoppiatura tra compressori per aria e concentratori di  $O_2$  alimentati elettricamente e situati negli ambienti di lavoro.

### *Concentratori domiciliari di $O_2$ (Fig. 2)*

Sono apparecchi per la produzione di  $O_2$  che viene ottenuto mediante l'assorbimento dell'azoto presente nell'aria ambiente su filtro molecolare.

Costituiti da compressore alimentato elettricamente e da due filtri di zeolite che lavorano alternativamente sono in grado di produrre flussi di  $O_2$  da 1 a 5 lt/min con grado di purezza dal 80 al 95% dopo 3-5 min di funzionamento. L'ingombro ed il livello di rumorosità sono analoghi a quelli di un piccolo frigorifero domestico. La pressione in uscita (0.3 Bar) è in grado di alimentare il rotametro per  $O_2$  di un apparecchio anestesilogico convenzionale o un sistema D-O. Un concentratore di ossigeno accoppiato ad un secondo compressore o (soluzione tecnica da valutare) dotato di un compressore poco più potente, può alimentare un apparecchio per anestesia con ventilatore pneumatico. Apparecchiature del tipo descritto (concentratore di  $O_2$  e compressori) sono state adottate per le strutture sanitarie mobili dell'Esercito Italiano.

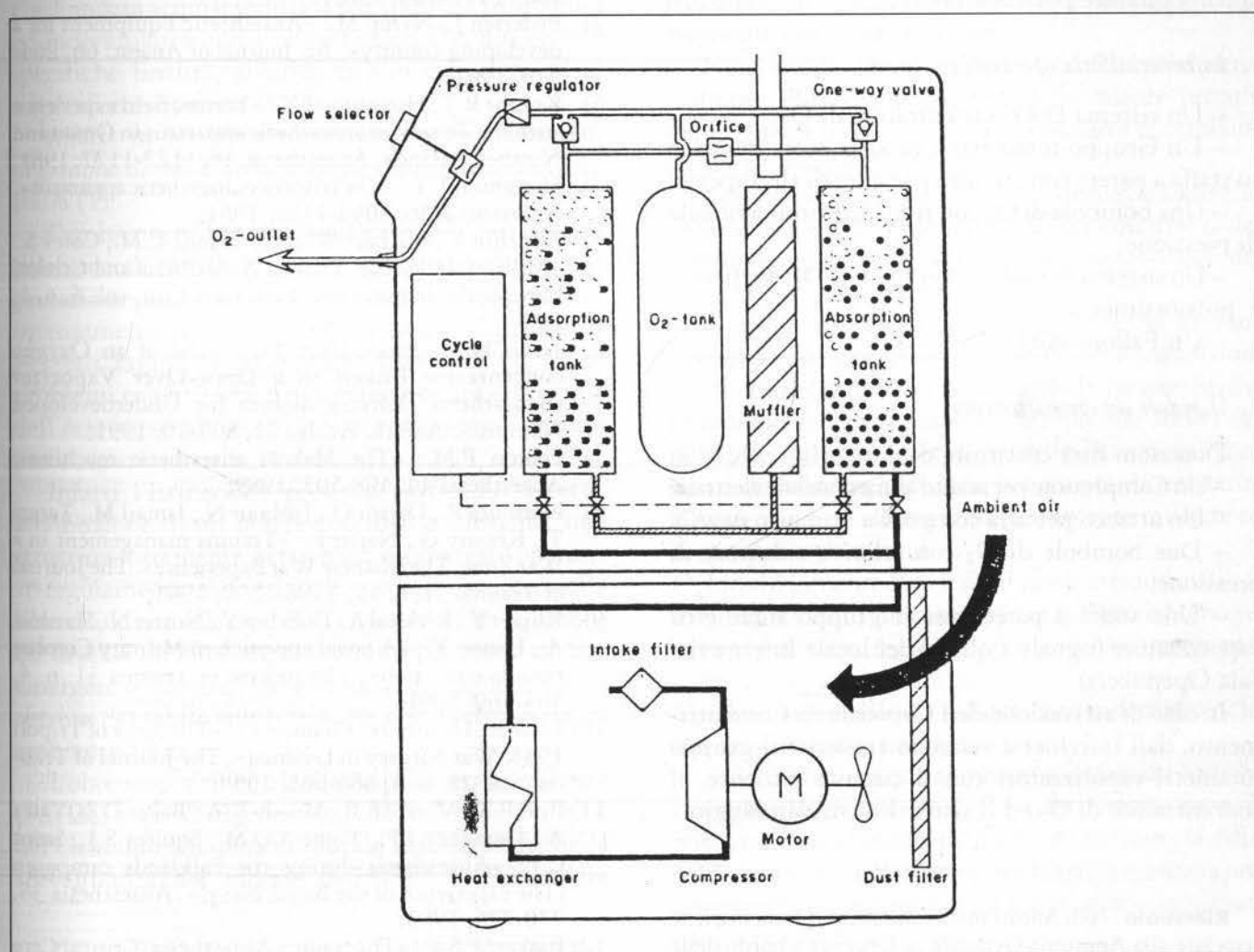


Fig. 2 – Concentratore di ossigeno.



## 2.f) Sistemi di monitoraggio

Si suggerisce la adozione di puliossimetri (Sat. Hb O<sub>2</sub>) che sono considerati, attualmente, il singolo sistema di monitoraggio più utile ai fini della sicurezza dei pazienti. La presenza di monitor ECG e defibrillatore è obbligatoria in corso di anestesia generale.

## CONCLUSIONI

In base a tutte le considerazioni precedenti è opportuno prevedere soluzioni che possano autonomizzare al massimo il locale Infermeria-Sala Operatoria ed Ospedale da Combattimento per quanto riguarda approvvigionamento di gas compressi medicali.

Una possibile proposta di disposizione delle apparecchiature potrebbe essere:

### *Infermeria/Sala operatoria*

- Un sistema D-O concentratore di O<sub>2</sub>;
- Un Gruppo rotametri e vaporizzatore montato su staffa a parete con circuito paziente di tipo aperto;
- Una bombola di O<sub>2</sub> con riduttore proporzionale di pressione;
- Un sistema di monitoraggio ECG Defibrillatore e pulsiossimetro;
- Un Pallone Ambu.

### *Ospedale da combattimento*

Dotazioni fisse costituite da:

- Un Compressore per aria ad alimentazione elettrica;
- Un attacco per aria compressa "circuito nave";
- Due bombole di O<sub>2</sub> con relativo riduttore di pressione;
- Una staffa a parete per il gruppo rotametri/vaporizzatore (uguale a quello del locale Infermeria/Sala Operatoria).

In caso di attivazione dell'Ospedale da Combattimento, dall'Infermeria vengono trasferiti il gruppo rotametri-vaporizzatori con il circuito paziente, il concentratore di O<sub>2</sub> ed il sistema di monitoraggio.

**Riassunto.** – Gli Autori analizzano alcune problematiche associate alla Anestesia Generale in Urgenza a bordo delle Unità Navali Militari e propongono alcune soluzioni tecniche di semplice attuazione.

**Résumé.** – Les Auteurs analysent les problèmes associés à l'Anesthésie Générale dans les cas d'urgence à bord des navires militaires. Ils proposent des solutions techniques d'application tout simple.

**Summary.** – The Authors take into exam some of the problems associated with General Anesthesia in emergency situations aboard Military Ships and make and present a proposal of some simple technical solutions.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Walsh D.P., Lammert G.R., Devall J.: «The effectiveness of the advanced Trauma life support system in a mass casualty situation by non-trauma-experienced physicians: Grenada 1983». The Journal of Em. Med. vol. 7, 175-180, 1989;
- 2) Pedersen J., Nyrop M.: «Anseshtetic Equipment for a developing country». Br. Journal of Anaest. 66, 264-270, 1991;
- 3) Knight R.J., Houghton I.T.: «Forum: field experience with the Triservice anaesthetic apparatus in Oman and Northern Ireland». Anaesthesia, 36, 1122-1127, 1981;
- 4) Houghton T.T.: «The triservice anaesthetic apparatus». Anaesthesia 36, 1094-1108, 1981;
- 5) Donchin Y., Michael Wiener, Grande C.M., Cotev S.: «Military Medicine: Trauma Anaesthesia and Critical Care on the Battlefield». Crit. Care Clin. vol. 6, n. 1, 1990;
- 6) Jarvis D.A., Brock-Utne J.G.: «Use of an Oxygen concentrator linked to a Draw-Over Vaporizer (Anaesthesia Delivery System for Underdeveloped Nations)». Anesth. Analg. 72, 805-10, 1991;
- 7) Fenton P.M.: «The Malawi anaesthetic machine». Anaesthesia 44, 498-503, 1989;
- 8) Nassoura Z., Dajani O., Jabbour N., Ismail M., Tarazi T., Khoury G., Najjar F.: «Trauma management in a War Zone: The Lebanese War Experience». The Journal of Trauma 31, n. 12, 1596-1599, 1991;
- 9) Kluger Y., Rivkind A., Donchin Y., Notzer N., Shushan A., Danon Y.: «A novel approach to Military Combat trauma education». The Journal of Trauma 31, n. 4, 564-569, 1991;
- 10) Fosse E., Husum H., Giannon C.: «The Siege of Tripoli 1983: War Surgery in Lebanon». The Journal of Trauma, vol. 28, n. 4, 660-663, 1988;
- 11) Bull P.T., Merrill S.B., Moody R.A., Baker D.J., Yates A., Geraghty I.F., Tighe S.Q.M., Squires S.J., Stoot C.J.: «Anaesthesia during the Falklands campaign (The experience of the Royal Navy)». Anaesthesia 38, 770-775, 1983;
- 12) Baskett P.S.F.: «The trauma Anaesthesia (Critical Care Specialist in the Field)». Critical Care Clin. vol. 6, n. 1, 13-24, 1990;

## INCIDENZA DI DISTURBI PSICHIATRICI IN UN CAMPIONE DI GIOVANI CHIAMATI ALLA LEVA

F. Consigliere

L. Ventre\*

G. Urso\*\*

A. Pitton\*

### INTRODUZIONE

La psichiatria, in ambito militare, ha avuto sempre un ruolo importante, ma è in quest'ultimo decennio che è andata acquistando una sua specifica fisionomia ed individualità grazie ai particolari compiti ed alle specifiche finalità, all'ambiente in cui opera ed ai soggetti che esamina (1, 2).

Infatti in letteratura esistono poche trattazioni organiche di psichiatria militare e qualche accenno in Italia (1).

L'ambiente militare ha in effetti particolari valenze psico-sociali (1, 2). Infatti, è sede di un sistema di proiezione psichica, collettivo ed individuale, tenace, intensamente emotivo e difficilmente mobilizzabile. Per tali ragioni è un potente rilevatore (1, 2) di problemi psichici, che o non erano mai apparsi prima dell'*inserimento* all'Istituzione o non avevano destato preoccupazione nella *vita civile*.

Infatti l'Istituzione presenta particolari aspetti: attribuzione di un potere specifico e rilevante; una struttura fortemente gerarchica; un contesto operativo regolamentato; un parziale condizionamento della libertà individuale, ecc. Tali caratteristiche la rendono diversa da ogni altra, per tanto in grado di fare emergere o scatenare problematiche psichiche per la rottura del labile equilibrio che il soggetto aveva in ambiente civile.

L'obiettivo principale della psichiatria militare (PSHM) è quello di occuparsi del benessere psichico del cittadino alle armi ed in tale ambito anche della sorveglianza del morale delle FFAA. Particolare

rilevanza assume in tale contesto la valutazione della reazione allo stress, all'inserimento nella collettività alle armi, a tutti gli avvenimenti a cui i militari sono chiamati per i compiti istituzionali, delle patologie psichiche di quanti si trovano in servizio, delle patologie psichiche da guerra.

Non è poi da trascurare il compito della psichiatria militare (PSHM) nell'ambito delle misure proprie della "guerra psicologica", sviluppando e controllando la "psicologia di guerra".

La psichiatria militare di pace è impiegata a livello delle selezioni psico-attitudinali dei coscritti o dei candidati a corsi o per valutazioni medico-legali del personale in servizio.

Lo psichiatra, in sede di valutazione del giovane selezionando, deve non solo valutare le condizioni psichiche del momento, accertando le caratteristiche psicologiche o psicopatologiche, ma, nei limiti del possibile, valutare le capacità di resistenza nei confronti dello stress e, quindi, le capacità di resistenza all'*inserimento* ed all'impiego in ambiente militare ed ai compiti istituzionali.

Indubbiamente le selezioni psico-attitudinali costituiscono, su di un campione così vasto ed omogeneo per età, sesso, regione di provenienza, una importante fonte di dati sul benessere psicofisico della Nazione, permettendo valutazioni epidemiologiche (sia longitudinali che trasversali).

Poiché non esistono al momento studi che consentano di valutare il disagio psichico sulla base di nosografie standardizzate in ambito militare, la difficoltà maggiore nella ricerca psichiatrica risulta la non sempre felice concordanza tra le nosografie impiegate e gli scopi della selezione.

Infatti la medicina militare italiana è particolarmente caratterizzata dagli aspetti medico legali, pre-

\* Resp. conv. Servizio di Psichiatria e Psicologia – Gruppo Selettori – Udine.

\*\* Capo Nucleo Medico – Gruppo Selettori – Udine.



occupata molte volte più di stabilire criteri di idoneità o nessi di causalità che di interventi di prevenzione, cura o recupero.

Malgrado da decine di anni si impieghino sistemi di riferimento nosografico quali il DSM (3) o l'ICD (4) i provvedimenti generali e quelli medico-legali dello psichiatra in ambito militare restano confinati nei riferimenti interpretativi degli articoli 39, 40, 41, 42 del DL 1008 del 2.09.1985.

## OBIETTIVI

Si è cercato di valutare l'applicabilità di un sistema nosografico quale il DSM-III-R (3) ed il possibile riferimento agli articoli dell'elenco delle imperfezioni ed infermità (art. 39, 40, 41, 42 - DL 1008 del 02.09.1985), nell'ambito di uno studio epidemiologico sui disturbi psichici nella popolazione di giovani chiamati alla selezione alle armi per l'anno 1992 visti presso il Gruppo Selettori di Udine.

## MATERIALI E METODI

Presso il Gruppo Selettori di Udine affluiscono annualmente per essere sottoposti agli accertamenti fisici e psicotecnici per l'idoneità al servizio militare circa 12.000 coscritti provenienti dal Friuli-Venezia Giulia e da circa 1/4 del Veneto (v. cartina).

Nel corso del 1992 sono stati visti 12.110 giovani per la maggior parte iscritti alla classe di leva per il 1974.

L'età media del campione è stata di 18 anni. Si trattava di soggetti di sesso maschile, che provenivano da varie località marine, montane o di pianura; da grandi città o da piccoli paesi; con scolarità varia (licenza elementare: 20%; licenza media: 50%; licenza superiore: 30%).

Per la gran parte (73,20%) provenienti da famiglie con 1-2 figli. Le famiglie segnalate per problemi (alcolismo di uno od entrambi i genitori; divorzio/separazione; convivenza; disoccupazione di entrambi i genitori o loro "sottooccupazione") sono state il 35%.

Dopo un colloquio clinico-anamnestico, rivolto ad approfondire aspetti socio-economico-relazionali e culturali, si effettuava una valutazione dei tratti di personalità attraverso il MMPI.

Si è ritenuto di utilizzare le scale cliniche del MMPI (D; Hy; Pa; Pt; Sc) quali discriminanti per coloro i quali dovevano essere inviati a colloquio psichiatrico. Infatti quando un profilo nella norma

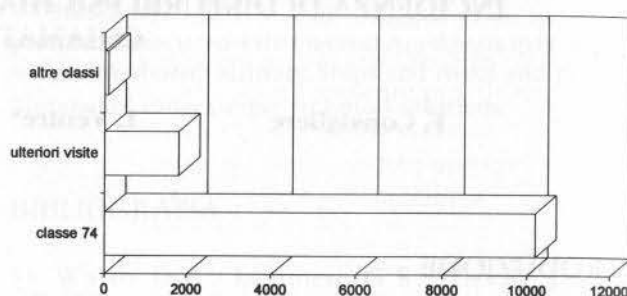


Fig. 1 - Distribuzione percentuale delle visite.

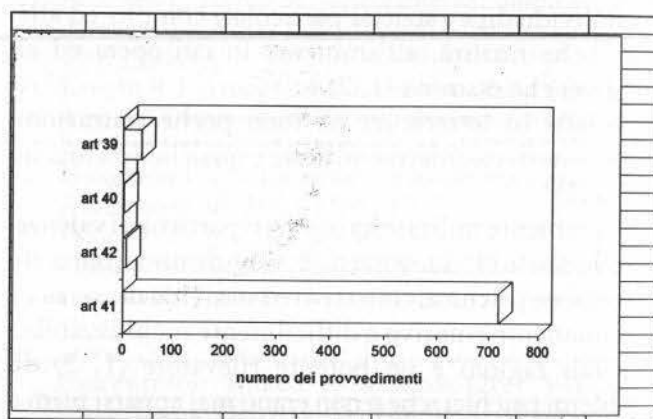


Fig. 2 - Provvedimenti medico-legali.

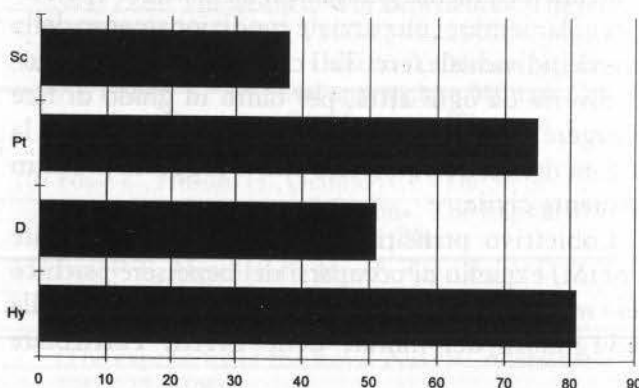


Fig. 3 - Alterazioni delle scale del MMPI in 865 soggetti sottoposti a provvedimento.

mostrava in almeno 2 scale cliniche "note di disagio", il soggetto era sottoposto a colloquio psichiatrico.

La visita medica generale, cui tutti venivano sottoposti, permetteva di segnalare allo psichiatra eventuali aspetti organici di influenza sulle alterazioni psichiche o eventuali anomalie di comportamento.

Coloro i quali presentavano lievi alterazioni al test di personalità, o tempo di compilazione del test superiore ai 50' o erano segnalati per alterazioni della condotta pregressa o nei giorni di selezione, erano inviati a colloquio psicologico e per ulteriori approfondimenti e valutazione medico legale a colloquio psichiatrico.

Nei casi in cui si presentavano gravi o medie alterazioni al test di personalità o vi erano segnalazioni per alterazioni gravi della condotta pregressa, i soggetti erano inviati direttamente a colloquio con lo psichiatra.

Lo psicologo e lo psichiatra hanno utilizzato per l'inquadramento diagnostico le categorie nosografiche del DSM-III-R.

## RISULTATI

Dei coscritti esaminati 10.199 appartenevano alla classe di leva corrente (1974) (84,42%), mentre un piccolo numero era costituito da (v. figura 1) coscritti appartenenti a classi di leva differenti inviati a nuovi accertamenti fisici e psicotecnici (1813; 15%) o da quanti non avevano adempiuto l'obbligo di visita, per vari motivi, al momento della chiamata della classe di appartenenza (90; 0,74%).

12.055 selezionandi hanno compilato il MMPI (5), mentre 47 (0,03%) soggetti non hanno effettuato il test o perché non in grado di compilarlo non conoscendo la lingua italiana o perché affetti da grave ritardo mentale. Tutti i selezionandi sono stati comunque sottoposti a colloquio clinico-anamnestico.

5.334 (44,24%) giovani hanno evidenziato nel corso dei giorni di selezione o degli accertamenti clinico-strumentali caratteristiche psicologiche o comportamentali tali da rendere opportuno un colloquio psicodiagnostico di approfondimento.

In base alle alterazioni del profilo di personalità ottenuto attraverso il MMPI sono stati indirizzati ad un primo colloquio psicologico 3.685 (30,57%) soggetti; di questi 45 (0,60%) sono stati successivamente inviati anche a colloquio psichiatrico per approfon-

dire i dati emersi e valutare il provvedimento medico-legale.

1.649 (13,68%) soggetti che presentavano gravi alterazioni di personalità al profilo ottenuto al MMPI, con elevazione delle scale Hy, D, Pt, Sc (Hy = 71%; D = 21%; Pt = 45%; Pa = 65%; Sc = 35%), o alterazioni del comportamento nei giorni di osservazione o certificazioni di malattie psichiche o che non erano in grado (26 soggetti) di compilare il test, sono stati direttamente inviati a colloquio psichiatrico.

Dei 1.649 soggetti sottoposti a colloquio psichiatrico, 972 (58,90% del totale degli inviati; 8% sul totale dei valutati nell'anno 1992) hanno ricevuto provvedimento medico-legale, segnalando alterazioni della condotta o problemi di adattamento o tratti di "fragilità".

In base al MMPI i soggetti esaminati presentavano: profili non validi e non interpretabili 121 (1%); profili ai limiti della norma o nella norma, con elevazione di alcune scale diagnostiche 303 (2,51%); profili oltre i limiti con elevazione di scale diagnostiche 1.083 (9%).

I 972 soggetti sottoposti a provvedimento medico-legale presentavano (vedi tabella) alterazioni del profilo di personalità in 865 casi (89%; 7,14% sul totale) con elevazione delle scale Hy, D, Pt e Sc (Hy = 81%, D = 51%, Pt = 75% e Sc = 38%).

Di questi, dopo i normali accertamenti, 468 (48,15%; 3,9% sul totale) sono stati riformati; 469 (48,15%; 3,9% sul totale) sono stati dichiarati rivedibili per l'anno successivo; 35 (3,6%; 0,003% sul totale) sono stati dichiarati idonei ma con caratteristiche di personalità e modalità di risposta agli eventi stressanti tali da renderli poco impiegabili in ambiente militare, e per tanto con profilo caratteristico AV5PS4.

Dati di letteratura (6) evidenziano come "disturbi di personalità", "alterazioni delle condotte" e "disturbi da adattamento", incidano nella popolazione generale per circa l'8-12%, con frequenze variabili a seconda dell'età del campione e della selezione e di caratteristiche socio-culturali (11).

È sufficientemente accettata una predominanza nei soggetti maschili (5:1) e in età evolutiva (6).

È inoltre accettato che coloro i quali presentano disordini di personalità (7) siano grandi utilizzatori di servizi sanitari a causa della loro intolleranza all'ansia o verso altri tipi di dolore fisico.

Da sottolineare come in molti casi si sia accertata



# Tabella

## Diagnosi più frequenti :

disturbi dello sviluppo (Asse II) 2.24% sul campione psichiatrico	Ritardo mentale cd 317.00 - ritardo mentale lieve 318.00 rm moderato 318.10 rm grave 318.20 rm gravissimo 319.00 rm NAS	37 soggetti
art. 39		
disturbi con comportamento disturbante (73)	314.01 disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività 312.20 disturbo della condotta tipo di gruppo 312.00 disturbo della condotta tipo solitario, con aggressività 312.90 disturbo della condotta tipo indifferenziato 313.81 disturbo oppositivo * provocatorio	216
30%		
disturbi d'ansia della fanciullezza o dell'adolescenza 18%	309.21 disturbo d'ansia da separazione 313.21 disturbo di evitamento dell'infanzia o adolescenza 313.00 disturbo da iperansietà	129
disturbi delle funzioni evacuative	307.60 enuresi funzionale tipo primario tipo secondario	associati DDF 5 t. primario
disturbi associati asse III	293.83 disturbo dell'umore	
disturbi da uso di sostanze psicoattive	303.90 alcool dipendenza abuso 305.20 cannabis abuso 304.00 oppiacei dipendenza 304.90 dipendenza da più sostanze	1 1
art 40		
disturbi psicotici non classificati art 42	295.40 d schizofreniforme 295.70 d schizoaffettivo 298.90 nas	7
disturbi dell'umore	disturbi depressivi 300.40 distimia 311.00 disturbi dell'umore nas	
disturbi d'ansia 10%	300.02 dag 300.29 fobia semplice 300.23 fobia sociale	72

*Segue tab.*

<b>disturbi dell'adattamento</b>	<b>309.24 ansia</b>	<b>158</b>
<b>22%</b>	<b>309.00 depressione</b>	
	<b>309.30 condotta</b>	
	<b>309.40 alt miste condotta emotività</b>	
	<b>309.28 emotivi misti</b>	
	<b>309.83 ritiro sociale</b>	
	<b>309.23 impedimento attività</b>	
 <b>disturbi personalità</b>	 <b>a</b>	 <b>144</b>
<b>20%</b>	<b>301.22 schizotipico</b>	
	<b>301.20 schizoide</b>	
	<b>b</b>	
	<b>301.70 antisociale</b>	
	<b>301.83 borderline</b>	
	<b>c</b>	
	<b>301.82 evitamento</b>	
	<b>301.60 dipendente</b>	
	<b>301.84 passivo aggressivo</b>	
	<b>301.90 nas</b>	
 <b>codici v</b>	 <b>v71.02 comportamento antisociale</b>	
	<b>v65.20 simulazione</b>	
	<b>v62.20 difficoltà lavoro</b>	
	<b>v62.89 pr</b>	
	<b>v62.82 lutto</b>	

la coesistenza di 2 o più disturbi psichiatrici nello stesso soggetto, in accordo a quanto evidenziato da Caron e coll. (8).

Come sottolineato da alcuni Autori francesi, nella selezione dei coscritti si registra (2) una netta predominanza di alterazioni di personalità (disturbi di adattamento, della condotta, di personalità) e di personalità immature.

I dati raccolti e la nostra esperienza dimostrano che i quadri nosografici contenuti nel DSM-III-R permettono, nell'ambito delle specifiche esigenze del servizio psichiatrico di selezione, una discreta individuazione della sofferenza o del disagio psichico.

Solo una piccola parte di esaminati non ha potuto essere inquadrata nei criteri diagnostici considerati. Per costoro (4-5%) si è utilizzata la categoria diagnostica di "note di fragilità/im maturità", che evidenzia essenzialmente (a) una incapacità alla tolleranza allo stress, (b) soggetti con capacità globali scadenti, (c) soggetti emotivamente instabili.

Interessante, ma da valutare in modo più completo ed attento, sembra essere la notazione delle concor-

danze delle scale cliniche dello MMPI con alcuni tratti richiesti per la classificazione nosografica.

L'utilizzo delle scale cliniche del MMPI (D, Hy, Pa, Pt, Sc) ha permesso di discriminare tra coloro i quali venivano inviati a colloquio psicologico e quanti erano sottoposti a colloquio psichiatrico.

Quando almeno 2 scale cliniche evidenziavano tratti di "disagio", avvicinandosi a 70.T, il soggetto in esame era inviato direttamente a colloquio psichiatrico.

Da sottolineare come solo 45 (1,2%) soggetti sono stati inviati a colloquio psichiatrico dopo colloquio psicologico.

La buona concordanza del criterio applicato è evidenziata dall'esiguo numero (45 soggetti) di quanti sono stati sottoposti a doppio colloquio psicologo/psichiatra.

Nella maggioranza dei casi è stato applicato l'articolo 41 (719; 40,60% su quanti dallo psichiatra) dell'E.I. di cui al DL 1008.

Solo a 7 soggetti (0,04% su quanti visti dallo psichiatra) è stato attribuito l'art. 42; a 2 (0,001%) l'art. 40 ed a 37 (2,24%) l'art. 39 (tab.).



I dati mostrano quanto sia difficile "scoprire" quanti fanno uso abituale o saltuario di sostanze psicotrope o di alcol. Infatti è quasi pressoché impossibile con un colloquio accertare l'abuso o l'uso di tali sostanze, anche ricorrendo a colloqui generalizzati all'intero contingente.

I nostri dati (numero 2 soggetti individuati, pari al 0,0001% dell'intero campione; 0,001% del campione *psichiatrico*) evidenziano come non vi siano criteri discriminativi, clinici o testistici, che permettano di individuare i consumatori.

Infatti i profili di personalità al MMPI non si sono dimostrati significativi; non hanno perciò fornito alcun aiuto nell'individuazione del fenomeno; né il colloquio anamnestico è risultato utile, essendo improbabile che il vero utilizzatore si dichiari volontariamente.

Sebbene un precoce uso di sostanze (9) sia indicativo di comportamenti di tossicofilia nel tempo e poiché i disordini della condotta contribuiscono ad un seguente abuso di sostanze, non è possibile fornire per il nostro campione dati certi.

Molti Autori, comunque, (10) hanno evidenziato come alcuni aspetti psicopatologici si evidenziano nei consumatori di droghe. Infatti il ruolo di specifici tratti (alterazione della condotta; aspetti emozionali (ansia, depressione, ecc.) riveste particolare interesse per il legame temporale con l'eventuale abuso.

Nuovi lavori dovrebbero utilizzare metodi di laboratorio nella ricerca dei consumatori di sostanze alle selezioni di leva, valutando le eventuali note psicopatologiche con particolare riferimento a studi epidemiologici trasversali e longitudinali tesi a stabilire la prevalenza e la concomitanza di disturbi del comportamento.

### Criteri Medico-Legali

Nella maggioranza dei casi è stato applicato l'articolo 41, in percentuale quasi irrilevante sono stati applicati gli articoli 40, 42 e 39.

I riferimenti normativi contenuti negli articoli sono quanto mai vari e comunque, a nostro avviso, permettono di raggruppare i quadri nosografici del DSM con sufficiente completezza.

L'art. 39 raggruppa in modo soddisfacente il grup-

po degli insufficienti mentali, permettendo nei casi di lieve, media e grave insufficienza di formulare un giudizio immediato di riforma. Sarebbe comunque importante poter disporre di test intellettivi per svelare eventuali forme d'insufficienza mentale "lievissima", così come contemplato dal DSM. Tale quadro potrebbe utilmente trovare riscontro valutativo medico-legale in un provvedimento di massimo declassamento e conseguente dispensa dal servizio (i "cosiddetti AV5PS4").

Abbiamo, comunque, scelto di raggruppare i quadri clinici riscontrati in due categorie generali: i quadri psicotici (art. 42) e quelli non psicotici (art. 41), definendo "psicotiche" quelle condizioni nelle quali il contatto con la *realtà* si mostrava turbato o insufficiente, ed in cui i meccanismi difensivi dell'IO apparivano compromessi.

In base a tale distinzione si è raggruppati (vedi tabella) i disturbi della condotta, di adattamento, d'ansia, i disturbi di personalità, gli stati depressivi unipolari senza perdita di contatto con la realtà, all'interno dell'art. 41.

Il criterio diagnostico si è uniformato al principio della co-morbilità (possibile presenza di più disturbi psichiatrici nello stesso individuo) e della rilevanza/gerarchizzazione del disturbo (i disturbi hanno un peso ed un "valore"; e si ordinano secondo una scala di valori). In base a questi principi, in accordo con la divisione operata dal DSM in assi diagnostici, le turbe della personalità non sono state ricomprese nell'ambito dell'art. 40, in quanto ritenute "condizioni di base" ovvero situazioni morbose nelle quali l'interazione tra "patrimonio individuale" del soggetto e "mondo esterno" si esplica con un'anomala risposta comportamentale a prescindere dall'eventuale quadro psicopatologico dominante.

Si è continuato, pertanto, ad utilizzare l'art. 40 per quanto concerne gli abusi e le dipendenze, mentre i comportamenti sociopatici, non accompagnati da abusi o dipendenza, sono stati segnalati a parte e valutati nell'art. 41 quali disturbi di personalità.

### CONCLUSIONI

Sembra di poter affermare come la selezione alla leva sia in grado di fornire informazioni epidemiologiche valide sullo stato di salute della popolazione maschile.

La valutazione di grandi campioni di soggetti maschili consente di conoscere ed apprezzare l'incidenza di particolari disturbi psichici.

Sembra di poter confermare il principio di comorbilità evidenziato da numerosi Autori relativamente ai disturbi della condotta, d'ansia, ai disturbi affettivi, dell'apprendimento, al disturbo da deficit dell'attenzione – iperattività (vedere a questo proposito il lavoro di Hudziak Tj, Todd R.D.: "Familial Subtyping Attention Deficit Hyperactivity Disorder". *Current Opinion In Psychiatry* 6: 489-493, 1993).

Lo studio dell'incidenza e prevalenza dei disturbi mentali nella comunità del campione dei coscritti mostra valori non dissimili da quelli evidenziati da altri Autori (Levi, 1991-1992) di situazioni di disturbo/disagio psicopatologico (15,1%).

I particolari obiettivi della ricerca epidemiologica psichiatrica possono comunque essere soddisfatti attribuendo maggiore attenzione alla classificazione dei quadri nosografici, utilizzando gli articoli dell'E.I. come traccia di individuazione del provvedimento medico-legale. Ciò consentirà una ricerca longitudinale della patologia individuata non solo nel futuro eventuale ambito di impiego militare, ma contribuirà a segnalare la prevalenza nella popolazione maschile, in criteri uniformi ed omogenei, della patologia psichiatrica.

È applicabile in campo militare la classificazione indicata dal DSM-III-R, nei limiti precisi delle condizioni particolari, di situazione e tempo della selezione alle armi.

È perciò auspicabile la conduzione di nuove ricerche per meglio definire le esigenze nosografiche e di impiego della psichiatria militare.

**Riassunto.** – Secondo alcuni Autori circa il 20% dei giovani adolescenti presenta disturbi psico-patologici diagnosticabili. Il numero dei soggetti affetti da disturbi psicopatologici diagnosticabili per mezzo di DSM-III-R nei ragazzi e ragazze oscilla tra il 25,9% ed il 18,2% in una recente ricerca di Mc Gee (1990), indicando un discreto grado di prevalenza del disagio.

Un tempestivo intervento correttivo realizzerebbe importanti risultati sia psichici che sociali, migliorando i fattori di rischio noti. È importante perciò la conoscenza di incidenza e prevalenza dei disturbi mentali in età evolutiva.

12.121 coscritti per l'anno 1974 sono stati esaminati

valutando l'incidenza della patologia psichiatrica e di fattori sociali quali il grado di istruzione, le condizioni sociali, il lavoro, lo studio e la famiglia. Le diagnosi sono state uniformate ai criteri diagnostici del DSM-III-R.

I criteri diagnostici impiegati hanno mostrato una buona concordanza con le categorie dell'Elenco delle Infermità di cui al D.M. n. 1008 del 02.09.1985.

Gli Autori propongono una classificazione dei disturbi ed una valutazione medico-legale.

**Résumé.** – D'après certains Auteurs environ le 20% des jeunes adolescents sont atteints de troubles psychopathologiques diagnosticables.

Le nombre des sujets atteints de troubles psychopathologiques diagnosticables par le DSM-III-R dans les jeunes hommes et les jeunes filles oscille entre le 25,9% et le 18,2% dans une récente recherche de Mc Gee (1990), en indiquant un certain degré de prévalence du trouble.

Une opportune intervention corrective réaliserait des importants résultats aussi bien psychiques que sociaux, en améliorant les facteurs de risque connus. La connaissance de l'incidence et priorité des troubles mentaux en âge évolutif est donc importante.

12.121 conscrits pour l'année 1974 ont été examinés en tenant compte de l'incidence de la pathologie psychiatrique et des facteurs sociaux, le travail, les études et la famille. Les diagnostics ont été conformés aux critères diagnostiques du DSM-III-R.

Les critères diagnostiques employés ont démontré une bonne concordance avec les catégories de la Liste des Infirmités.

Les A. proposent une classification des troubles et une évaluation médico-légale.

**Summary.** – According to some Authors supposed psychopathological disorders are diagnosticable in about 20% of teen-agers (in Western Countries).

In a recent research by Mc Gee (1990) the number of these subjects who are afflicted by psychopathological disorders (diagnosticable by DSM III-R) fluctuates between 25,9% and 18,2%; it is indicative of a relevant degree of this status.

Improving the known hazard factors with an immediate corrective action we would obtain important results both psychological and social.

It is therefore important a knowledge of incidence and prevalence of mental disorders during the evolutive age.

In 1974 12.121 recruits have been examined with the evaluation of the incidence of psychiatric pathology and social factors such as education, status, job, studies and



family. Diagnosis have been conformed to DSM III-R diagnostic criteria.

The used diagnostic criteria have shown to be in accordance with the classification of the "Infirmary List" categories.

The A. suggest a classification of the disorders and a forensic medicine evaluation.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Cirrincione A., Moreno M.: «Psichiatria Militare». Vito Bianco Editore, Roma, 1961;
- 2) Barrois: «Psychiatrie et armée». Encycl. Méd. Chir., Psychiatrie, Paris, 37882 A10, 2, 1984;
- 3) American Psychiatric Association: «DSM-III-R». APA, Waghington, 1991;
- 4) Kemali D., Maj M., Catapano F., Lobracc S., Magliano L.: «World Health Organization». ICD-10, 1992;
- 5) Mosticoni R., Chiari G.: «Il Minnesota Multiphasic

Personality Inventory (MMPI)». Organizzazioni Speciali, Firenze, 1991;

- 6) Waisseman M.M.: «The Epidemiology Of Personality Disorders. A 1990 Up Date». J. Pers Disord. Suppl. 44-62, 1993;
- 7) Norton K.R.W.: «The Health Of The Nation. The Impact Of Personality Disorder On Key Areas». Postgrad. Med. J. 68: 350-354, 1992;
- 8) Caron C., Rutter M.: «Comorbidity In Child Psychopathology: Concepts, Issues And Research Strategies». J. Child Psychol Psychiatry, 32: 1063-1080, 1991;
- 9) Boyle M., Offord D., Racine Y., Sztamari P., Flemming J., Links P.: «Predicting Substance Use In Late Adolescence: Result From The Ontario Child Health Study Follow-Up». Am. J. Psychiatry 149: 761-767, 1992;
- 10) Swadi H.: «Adolescent Substance Misuse». Current Opinion In Psychiatry 6: 511-515, 1993;
- 11) Levi G., Melandri G.: «Epidemiologia dei disturbi psicopatologici nell'età evolutiva». Fed. Medicina 2: 11-18, 1994.

## **LA DIAGNOSTICA ELETTROMIOGRAFICA IN AMBIENTE MILITARE: BILANCIO DI DIECI ANNI DI ATTIVITÀ (1982-1991) DEL SERVIZIO DI NEUROFISIOLOGIA DEL POLICLINICO MILITARE DI PADOVA**

**Cap. me. G. Salvato\***

**Prof. P. Negrin\*\***

### **INTRODUZIONE**

L'importanza dell'esame elettromiografico (EMG) nella diagnostica della patologia neuromuscolare è stata da tempo accertata ed oggi tale indagine costituisce una tappa fondamentale nell'esplorazione del sistema nervoso periferico.

Un'attenta valutazione EMGrafica fornisce un quadro oggettivo del danno neuromuscolare, quantificabile e ricontrollabile a distanza.

Queste tre proprietà (oggettività, quantificabilità e riproducibilità) sono essenziali in campo medico-legale e ciò giustifica la crescente diffusione dell'indagine EMGrafica nella pratica peritale in ambito civile.

La medicina legale rappresenta peraltro un settore importante dell'attività sanitaria militare per i suoi compiti di selezione (arruolare, incorporare e tenere alle armi solo personale in condizioni di salute tali da garantire un rendimento adeguato e senza danno per sé e per la collettività), di risarcimento (indennizzo per infermità dipendenti da causa di servizio da cui sia derivata o possa derivare invalidità) e di diagnostica delle infermità simulate o provocate.

Tali funzioni vengono espletate sia su personale alle armi (di leva o in servizio permanente effettivo-SPE) che su personale civile, su richiesta e per conto di altre Amministrazioni dello Stato o Enti Locali.

Malgrado l'importanza medico-legale dell'esame EMGrafico, solo in questi ultimi anni l'indagine EMGrafica inizia ad essere effettuata negli ospedali militari.

Il Policlinico Militare di Padova rappresenta un'eccezione in tale senso, in quanto in questa struttura gli esami EMGrafici vengono effettuati da più di 10 anni, all'inizio solo su un ristretto numero di casi

selezionati, in seguito routinariamente su un crescente ed oggi vasto numero di pazienti sia militari che civili.

Allo scopo di illustrare il ruolo e le peculiarità dell'indagine EMGrafica in ambiente militare, in questo lavoro sintetizziamo la nostra esperienza di 10 anni di pratica ambulatoriale presso il Servizio di Neurofisiologia del Policlinico Militare di Padova.

### **MATERIALI E METODI**

I pazienti sottoposti ad esame EMGrafico nel decennio 1982-1991 sono stati suddivisi in tre categorie:

1. PCA: Personale civile in fase di arruolamento (iscritti e giovani di leva);
2. PM: Personale militare (di leva ed in SPE);
3. PC: Personale civile di altro tipo.

Questa suddivisione è giustificata dal fatto che nelle tre categorie di personale sopra considerate diverse sono le fasce di età, il sesso e le indicazioni che hanno determinato la richiesta dell'esame.

Il PCA ed il PM di leva sono costituiti da una popolazione giovanile, abbastanza omogenea come fascia di età (17-28 anni), mentre nel PM in SPE e nel PC la fascia di età è molto più estesa, dalla tarda adolescenza fino alla senilità.

Il PCA ed il PM sono esclusivamente di sesso maschile, mentre nel PC l'esame è stato effettuato anche in soggetti di sesso femminile.

L'EMG viene praticato sul PCA con fini prevalentemente selettivi, mentre sul PCA e sul PC a questo scopo si aggiunge quelli clinico-diagnostico e spesso valutativo del danno a fini risarcitivi.

Comune a tutte e tre le categorie è la problematica



legata alle infermità simulate, di abbastanza raro riscontro in ambito civile, ma classicamente frequenti nella medicina legale militare.

Ciascun paziente ha eseguito una visita neurologica preliminare all'esame EMGrafico.

Per l'esame EMGrafico, sono state utilizzate le usuali metodiche di derivazione (ago-elettrodo coassiale) e di stimolo-derivazione (1) (2) (3) per lo studio dei diversi muscoli e tronchi nervosi, scelti sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo del paziente.

Nella valutazione dell'attività elettrica muscolare, particolare attenzione è stata prestata alla presenza di attività spontanea di denervazione (fibrillazione e potenziali lenti) ed alle caratteristiche spazio-temporali del reclutamento delle unità motorie nella graduazione dello sforzo volontario (4).

Questi criteri di denervazione consentono praticamente in ogni circostanza di riconoscere una denervazione (anche di grado modesto), di quantificarla, di disegnarne la topografia (radicolare o tronculare) e di seguirne l'evoluzione del tempo; essi si rivelano di particolare interesse nella pratica in ambiente militare, in quanto permettono — tra l'altro — di riconoscere con assoluta certezza un'infermità simulata<sup>(1)</sup>.

Le apparecchiature utilizzate sono state un EMGrafo MEDELEC MS91 (1082-1988) ed un EMGrafo computerizzato MEDELEC MYSTRO Plus (1989-1991).

## RISULTATI

Nel decennio 1982-1991 sono stati effettuati presso il Servizio di Neurofisiologia del Policlinico Militare di Padova 1786 esami EMGrafici.

La Tabella 1 mostra il numero di esami per anno e per categoria di personale: si può notare un incremento netto del numero degli esami nell'ultimo triennio 1989-1991, giustificato sia dall'aumento delle richieste che dal potenziamento del Servizio (in personale ed in attrezzature).

Solamente negli anni 1988-89 il numero degli esami sul PC è stato superiore rispetto a PM e PCA, in seguito alla sperimentazione di una parziale aper-

tura degli ambulatori del Policlinico Militare a pazienti civili inviati con normale richiesta dell'USSL.

Nei restanti anni il numero degli esami effettuati sul PM è sempre stato superiore rispetto al PC ed al PCA.

Sono stati esaminati 1534 pazienti di sesso maschile (85,9%) e 252 pazienti di sesso femminile (14,1%), questi ultimi appartenenti esclusivamente alla categoria PC (costituendo il 46,8% di quest'ultima).

Le Tabelle 2, 3 e 4 mostrano la frequenza di comparsa delle varie patologie neuromuscolari per categoria di personale.

Le due patologie di più frequente riscontro in tutte e tre le categorie sono state le lombosciatalgie e le mononeuropatie, che rappresentano nell'insieme oltre il 60% delle diagnosi.

Vista la particolare frequenza di queste due patologie, si è pensato di precisare meglio quali radici (nelle lombosciatalgie) e quali tronchi nervosi (nelle mononeuropatie) risultassero coinvolti nelle tre diverse categorie di personale (Tabelle 5 e 6 nel PCA, 7 e 8 nel PM, 9 e 10 nel PC).

## CASI CLINICI

Prima di discutere i risultati, vengono brevemente descritti quattro casi clinici che ci sembrano particolarmente rappresentativi delle problematiche peculiari dell'indagine EMGrafica in ambito medico-legale militare.

### Caso clinico N. 1 (PCA)

E.M., sesso maschile, anni 18.

Lamenta da circa 2 anni lombosciatalgia sinistra, a comparsa saltuaria e di grado modesto.

Allega TAC spinale attestante un'ernia discale L4-L5; chiede l'esonero dal servizio militare.

L'obiettività neurologica è del tutto negativa.

Come di regola nel sospetto di radicolopatia, vengono esplorati con l'EMG i seguenti muscoli dell'arto inferiore sinistro, scelti per la loro particolare espressività delle condizioni delle radici lombosacrali (5): m. retto anteriore del quadricipite femorale (L3/L4), m. tibiale anteriore (L4/L5), mm. estensore lungo delle dita del piede, estensore proprio dell'alluce e

(1) Vedi pag. 556

Tabella 1 – Esami EMGrafici per anno e per categoria di personale

### Elettromiografie 1982-91

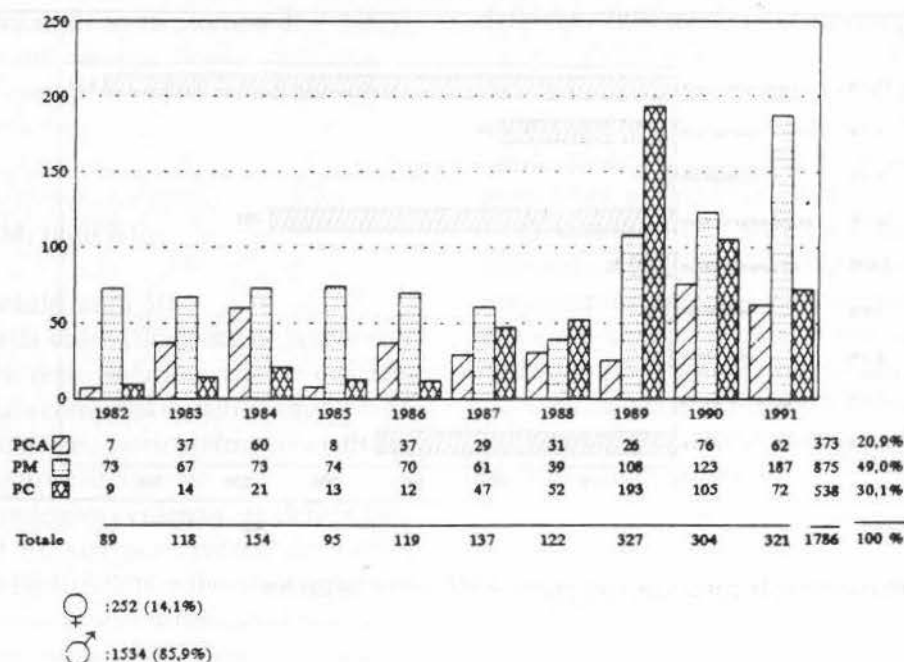
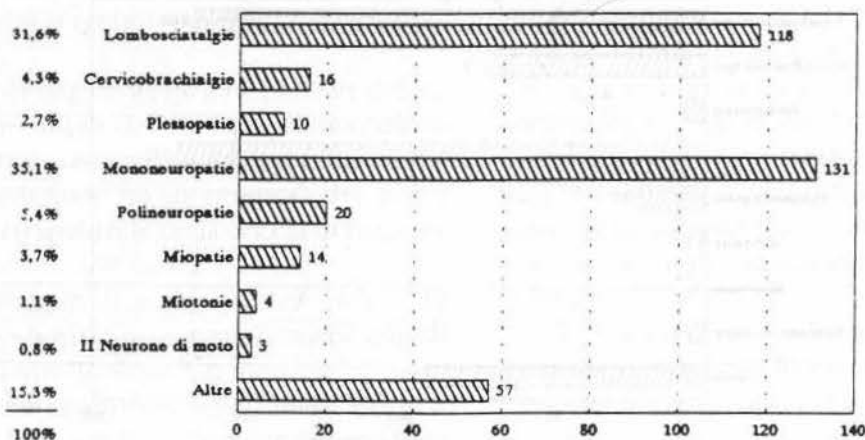


Tabella 2 – Schema riassuntivo della patologia neuro-muscolare diagnosticata nel personale civile in fase di arruolamento nel decennio 1982-91

### Elettromiografie 1982-91

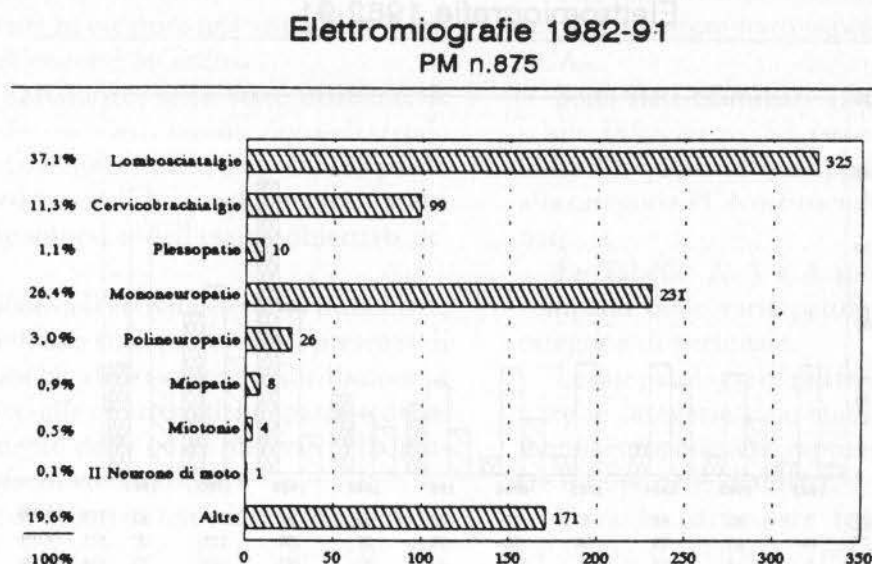
PCA n.373



NB: Il gruppo Altre riassume le patologie con esame EMGrafico negativo

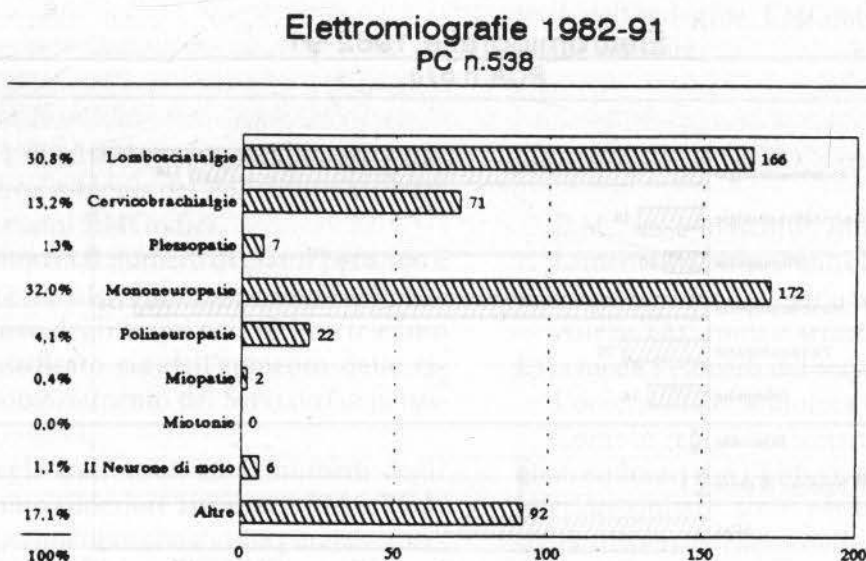


Tabella 3 – Schema riassuntivo della patologia neuro-muscolare diagnosticata nel personale militare nel decennio 1982-91



NB: Il gruppo Altre riassume le patologie con esame EMGrafico negativo

Tabella 4 – Schema riassuntivo della patologia neuro-muscolare diagnosticata nel personale civile di altro tipo nel decennio 1982-91



NB: Il gruppo Altre riassume le patologie con esame EMGrafico negativo

medio gluteo (L5), mm. gemello interno e grande gluteo (S1).

In tutti i muscoli esaminati, non è presente a riposo attività spontanea ed alla contrazione volontaria massima si registrano tracciati di transizione ricca, con numerosi potenziali di unità motoria di 1-3 mV, poco polifasici, pulsanti sempre a bassa frequenza.

Si conclude per un reperto EMGrafico nei limiti della norma.

#### *Caso clinico N. 2 (PM, in SPE)*

A.M., sesso maschile, anni 30.

3 mesi prima della visita incidente di lancio con paracadute, frattura terzo inferiore diafisi omerale destra, con immediata comparsa di deficit motorio ad avambraccio e mano destri, particolarmente evidente all'estensione del polso e delle dita.

L'obiettività neurologica evidenzia un deficit praticamente totale al m. estensore radiale del carpo, estensore comune delle dita della mano ed all'estensore proprio dell'indice di destra; il deficit sembra marcato ma parziale al m. lungo supinatore di destra; è presente ipoestesia alla superficie dorsale delle prime due dita della mano destra.

Con l'EMG si esaminano i muscoli tricipite brachiale (quadro normale), lungo supinatore (fibrillazione a riposo; alla contrazione volontaria massima, si registrano tracciati di transizione povera, con 1-2 potenziali di unità motoria di 600 uV, molto polifasici e di aspetto "nascente", pulsanti a frequenze elevate), estensore comune delle dita della mano ed estensore proprio dell'indice (fibrillazione a riposo, ma nessuna attività ai tentativi di movimento volontario).

Si conclude per una denervazione parziale del m. lungo supinatore e totale dei mm. estensore comune delle dita della mano ed estensore proprio dell'indice, successiva a lesione (axonotmesica) del nervo radiale lungo il terzo distale della doccia di torsione omerale.

Essendo il processo di reinnervazione tuttora in atto, sono probabili ulteriori progressi: viene quindi consigliato un controllo dopo 3-6 mesi.

Il paziente viene a controllo dopo 5 mesi: il deficit clinico è migliorato, anche se persiste un modesto deficit all'estensione del pollice e dell'indice.

L'EMG mostra che al m. lungo supinatore non c'è

più attività spontanea di denervazione ed alla contrazione volontaria massima il tracciato è di transizione ricca, con numerosi potenziali di unità motoria di 2 mV, spesso polifasici, di durata aumentata, senza frequenze elevate evidenti; ai mm. estensore comune delle dita della mano ed estensore proprio dell'indice c'è un po' di fibrillazione, ma la contrazione volontaria è ora in grado di far comparire un tracciato di transizione abbastanza povera, con 3 potenziali di unità motoria di 1-2 mV, poco polifasici, di durata aumentata, a frequenze elevate.

Si conclude per un miglioramento del quadro EMGrafico: mentre l'attività si è normalizzata al m. lungo supinatore, residuano solamente modesti segni di denervazione parziale ai mm. estensore comune delle dita ed estensore proprio dell'indice; si tratta di un quadro verosimilmente stabilizzato in seguito all'apparente esaurimento del processo di reinnervazione muscolare.

#### *Caso clinico N. 3 (PM leva)*

G.R., sesso maschile, anni 21.

Presenta deficit di elevazione dell'arto superiore destro, comparso il giorno seguente ad esercitazione con fucile mitragliatore trasportato a spalla per un lungo percorso.

Il paziente si presenta presso il nostro Servizio inviato dall'Infermeria del Corpo, dopo tre settimane, con quesito diagnostico.

L'obiettività neurologica evidenzia: scapola alata destra, deficit dell'elevazione ed abduzione dell'arto superiore destro.

Con l'EMG si esplorano i muscoli deltoide, trapezio, sopra- e sottospinoso e bicipite brachiale (quadro normale); al m. gran dentato di destra a riposo non è presente attività spontanea ed alla contrazione volontaria massima si registra un tracciato di tipo semplice, costituito dalle singole oscillazioni di 2 potenziali di unità motoria di 1 mV, semplici, pulsanti a frequenze elevate.

Si conclude per una denervazione parziale (marcata) a carico del m. gran dentato di destra, da verosimile sofferenza (neuraprassica?) del n. toracico lungo.

Ad un controllo a tre mesi di distanza, il soggetto era completamente guarito, sia clinicamente che EMGraficamente.



G.F., sesso maschile, anni 19.

Il paziente ha riportato nel corso di un'esercitazione a fuoco una ferita di striscio da proiettile di fucile al gomito sinistro, in corrispondenza della doccia epitrocleo-olecranica, alla quale è seguito immediato deficit sensitivo-motorio nel territorio del nervo ulnare.

Dopo 2 giorni, viene inviato al nostro Servizio dall'Infermeria del Corpo per approfondimento diagnostico.

L'obiettività neurologica evidenzia un netto deficit dell'abduzione delle dita della mano sinistra, con tendenza a griffe del quarto-quinto dito; positivo il segno di Froment; è presente ipoestesia del quinto dito e del lato esterno del quarto della mano sinistra; è evidente a sinistra una vistosa ecchimosi lungo la doccia epitrocleo-olecranica.

L'EMG evidenzia ai mm. cubitale anteriore ed abduttore del quinto dito della mano di sinistra tracciati di tipo semplice, con 1-2 potenziali di unità motoria di 800 uV, polifasici, pulsanti a frequenze elevate; la stimolazione del nervo ulnare a monte della doccia non evoca alcuna risposta motoria, mentre la stimolazione dello stesso nervo a valle della doccia evoca una risposta motoria di 1-3 mV, polifasica, per tempi di conduzione ai limiti inferiori della norma.

Si conclude per una denervazione parziale (marcata) al territorio di distribuzione del nervo ulnare sinistro, conseguente a lesione (neuropressica? axonotomica) del nervo al passaggio della doccia epitrocleo-olecranica.

Allo scopo di chiarire la natura della lesione nervosa, il paziente viene fatto tornare a controllo dopo due settimane: il deficit appare stazionario ed all'EMG, l'attività volontaria ai muscoli denervati risulta immutata; è però comparsa attività spontanea di denervazione (fibrillazione e potenziali lenti) e la stimolazione del nervo ulnare è ora inefficace non solo a monte ma anche a valle della doccia cubitale.

Si conclude quindi per una natura axonotomica della lesione nervosa e si rinvia ad un controllo dopo 4 mesi.

In tale epoca, mentre il quadro clinico appare immutato (con deficit sensitivo-motorio praticamente totale), con l'esame EMGrafico è possibile riconoscere al terzo prossimale del m. cubitale anteriore i primi potenziali di unità motoria "nascenti",

espressione dell'inizio del processo di rigenerazione assonale-reinnervazione muscolare.

## DISCUSSIONE

Come detto, le patologie neuromuscolari di più frequente riscontro sono state due: le lombosciatalgie e le mononeuropatie, che nell'insieme rappresentano più del 60% dei casi.

### 1. LOMBOSCIATALGIE

È noto che la maggior parte della popolazione adulta lamenta almeno un episodio sciatalgico invalidante durante l'arco della vita ed anche che questa sintomatologia rappresenta una frequente causa di ospedalizzazione (6).

Ciò concorda con l'elevato numero di lombosciatalgie riscontrate nel PC (30,8%) e nel PM (37,1%), dove il personale ha in genere un'età adulta e dove i fattori eziopatogenetici del dolore lombare sono più facilmente ipotizzabili.

Sorprende invece l'alto numero di lombosciatalgie presenti nel PCA (31,6%), costituito da giovani di 17-18 anni, dove è sicuramente più difficile ipotizzare un'eziopatogenesi degenerativa, mentre potrebbe essere presa in considerazione l'azione del traumatismo acuto o del politraumatismo da sport su un terreno di lassità ligamentosa congenita (7).

In realtà, la causa più importante di questa elevata incidenza viene rivelata dalla particolare frequenza dei casi con EMG negativo (72,9%), cioè dei casi in cui ad una sintomatologia sciatalgica non corrispondeva un'evidenza EMGrafica di denervazione radicolare.

Questo aspetto peculiare della lombosciatalgia nel PCA, cioè la frequenza di quadri EMGrafici negativi, merita una considerazione particolare.

La frequenza di lombosciatalgie con EMG negativo risulta particolarmente elevata non solo nel PCA (72,9%), ma anche nel PM (75,75); nella pratica ambulatoriale in ambiente civile, questa frequenza è notevolmente inferiore ed infatti nel nostro PC si aggirava attorno al 55,4%.

Nel PCA e nel PM l'alta percentuale di negatività è da rapportare sicuramente all'amplificazione della sintomatologia sciatalgica lamentata dai pazienti nella speranza di un esonero dal servizio militare (PCA) o

del riconoscimento di una causa di servizio (PM).

Per tale ragione, vengono sottoposti ad EMG anche pazienti non sofferenti di un reale quadro radicolitico<sup>(2)</sup> e ciò giustifica sia l'elevato numero di esami negativi che l'elevata frequenza di lombosciatalgie nel PCA.

La maggior incidenza di negatività tra ambito militare ed ambito civile è quindi in un certo senso espressione del maggior prezzo che un accertamento medico-legale (PCA, PM) deve pagare rispetto ad un accertamento diagnostico (PC)<sup>(3)</sup>.

Nelle lombosciatalgie con EMG positivo, si conferma – in tutte e tre le categorie di personale – la maggior frequenza di un interessamento monoradiculare nel territorio di L5 (46,9% nel PCA, 50% nel PM e 48,7% nel PC); analogamente ai dati riportati dalla letteratura (8), meno frequente risulta l'interessamento del S1 (43,7% nel PCA, 32,9% nel PM e 23% nel PC) e di L4 (3,1% nel PCA, 7,6% nel PM e 10,8% nel PC).

## 2. MONONEUROPATIE

Le mononeuropatie costituiscono l'altra patologia di più frequente riscontro nella nostra casistica (Tab. 6, 8 e 10).

I tronchi nervosi maggiormente colpiti sono tuttavia diversi nelle tre categorie di personale.

Nel PCA, costituito da giovani di sesso esclusivamente maschile, il nervo sciatico-popliteo esterno (SPE) si colloca al primo posto (28,5%), seguito dai nervi mediano ed ulnare (rispettivamente 17,7% e 16,9%) e dal nervo radiale (13,9%).

Nel PM, costituito da giovani ma anche da personale di età più avanzata, sempre di sesso esclusivamente maschile, la distribuzione appare più omogenea: prevale il nervo mediano (29,4%) sul nervo SPE (19,55%) e sul nervo ulnare (16,9%), mentre il nervo radiale persiste al quarto posto (9,5%).

Nel PC, in cui sono presenti tutte le età e dove compare anche il sesso femminile, la predominanza

del nervo mediano diventa nettissima (80,3%), seguita a grande distanza dal nervo SPE (6,4%), dal nervo ulnare (4,1%) e dal nervo facciale (2,3%).

L'enorme incremento delle mononeuropatie a carico del nervo mediano nel PC è dovuto esclusivamente a sindromi del tunnel carpale, la cui frequenza peraltro non sembra essere giustificata solamente dalla presenza in questa categoria di personale di soggetti di sesso femminile (nella misura del 46,8%).

## 3. CASI CLINICI

Come abbiamo visto (Tab. 1), il numero di esami EMG grafici richiesti al nostro Servizio è in questi ultimi anni in netto aumento: ciò può essere giustificato dal potenziamento del personale e delle attrezzature, ma in parte è sicuramente dovuto ad una maggiore sensibilizzazione dei medici militari in generale e della componente medico-legale in particolare (CMO, CMI, Reparto Osservazione).

Questa progressiva sensibilizzazione deriva dalla verifica dell'importanza del ruolo dell'EMG nella pratica diagnostica e medico-legale.

Un corretto esame EMG grafico riesce nella maggior parte dei casi ad evidenziare la presenza della lesione neuromuscolare, a precisarne la sede e la distribuzione, ad individuare il tipo e l'entità del danno e consente inoltre di prevedere l'evoluzione del quadro e quindi a formulare una prognosi a breve termine.

Nelle fasi successive, l'esame permette di seguire le varie tappe del recupero, attraverso il controllo del processo di reinnervazione ed alla fine è possibile stilare un accurato bilancio conclusivo, fondamentale ai fini medico-legali.

Queste caratteristiche sono verificabili nei quattro casi clinici descritti nelle pagine precedenti.

Il caso clinico N. 1 rappresenta una situazione di assai frequente riscontro nella nostra attività ambulatoriale presso il Servizio di Neurofisiologia del Policlinico Militare.

L'elenco delle imperfezioni ed infermità che sono causa di non idoneità al servizio militare (D.P.R. 2 settembre 1985 n. 1008, G.U. n. 92 del 21 aprile 1986) all'articolo 75 comma c prevede: "Le malattie del rachide ed i loro esiti, con marcate alterazioni strutturali (...discopatie con segni di sofferenza radicolare)".

La speranza che con un'evidenza morfologica (TAC, RMN) a sostegno di una lombosciatalgia (magari

(2) Magari in seguito alla suggestione di immagini neuroradiologiche di ernia discale (vedi discussione del caso clinico N. 1).

(3) Per questo problema, vedi anche il caso clinico N. 1 (pag. 548) e la sua discussione (pag. 553)



Tabella 5 – Schema riassuntivo delle lombosciatalgie del personale civile in fase di arruolamento nel decennio 1982-91

**Elettromiografie 1982-91**  
PCA - Lombosciatalgie n.118 (31,6%)

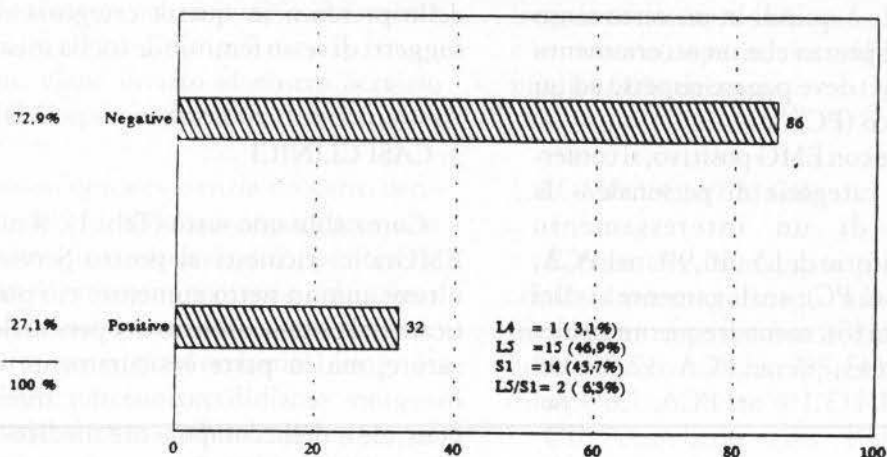


Tabella 6 – Schema riassuntivo delle mononeuropatie del personale civile in fase di arruolamento nel decennio 1982-91

**Elettromiografie 1982-91**  
PCA - Mononeuropatie n.130 (35,1%)

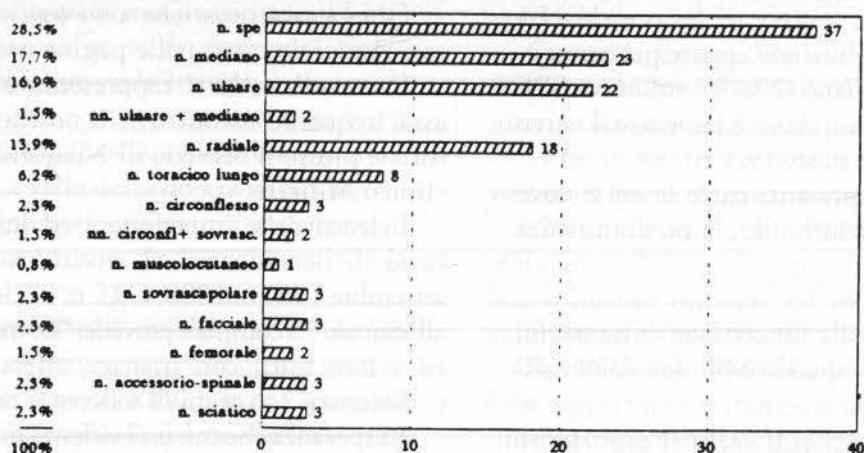


Tabella 7 – Schema riassuntivo delle lombosciatalgie del personale militare nel decennio 1982-91

**Elettromiografie 1982-91**  
PM - Lombosciatalgie n.325 (37,1%)

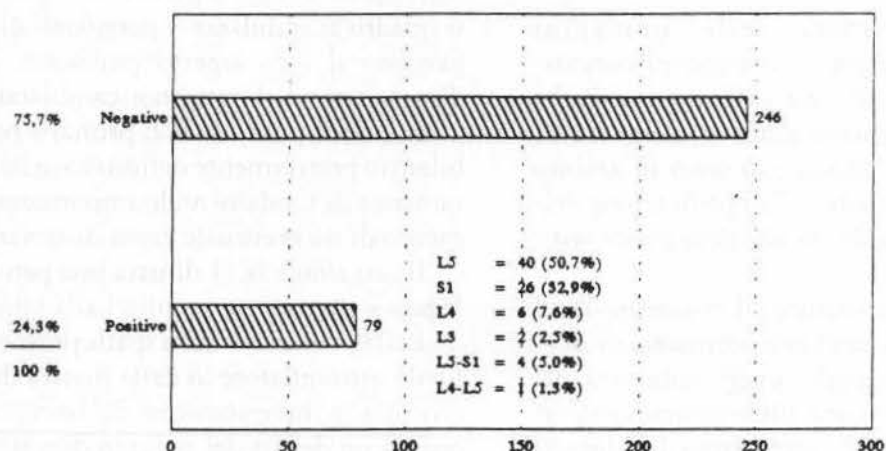
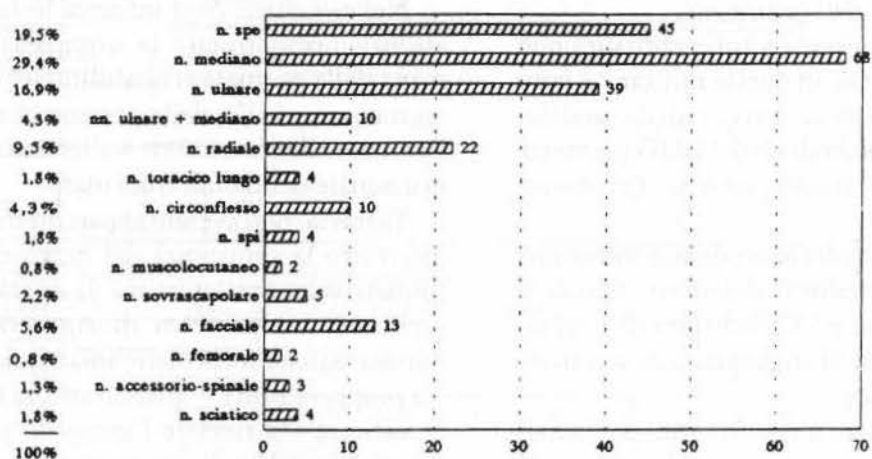


Tabella 8 – Schema riassuntivo delle mononeuropatie del personale militare nel decennio 1982-91

**Elettromiografie 1982-91**  
PM - Mononeuropatie n.231 (26,4%)





banale) si riesca ad ottenere l'esonero dal servizio militare induce molti soggetti a presentarsi alla visita muniti di una documentazione radiologica spesso esuberante.

Si tratta talora di quei soggetti, che, richiesti di quale disturbo li affligga, rispondono prontamente: "Un'ernia discale L4-L5!".

In effetti, la pletora delle immagini neuroradiologiche rappresenta un fattore più negativo che positivo anche in ambito civile e spesso turba l'iter diagnostico del paziente lombosciaticco (9).

Il problema diventa ancora più serio in ambito militare, dove la simulazione o l'amplificazione dell'infermità sono una possibilità che deve essere sempre tenuta presente.

Nel caso clinico in questione, il riscontro di un quadro EMGrafico assolutamente normale ai muscoli tibiale anteriore, estensore lungo delle dita del piede ed estensore proprio dell'alluce (corrispondenti al territorio radicolare di L5) permetteva di ridimensionare l'importanza clinica dell'immagine di ernia discale L4-L5 evidenziata dalla TAC.

Qualora il soggetto avesse simulato – non era il caso del soggetto in questione – un deficit motorio tipo L5 (ad esempio, fingendo di non riuscire ad estendere le dita del piede) l'EMG avrebbe consentito di svelare la simulazione: infatti, quando il soggetto effettua la massima contrazione possibile (come richiesto dal medico), il tracciato deve essere interferenziale (in caso di normalità) o povero a frequenze elevate (in caso di denervazione). Tertium non datur: se il soggetto afferma di contrarre al massimo ed il tracciato risulta povero a bassa frequenza, egli mente ed in realtà non realizza la contrazione massima: ciò può essere dovuto a simulazione, ma anche a dolore, incomprensione dell'ordine ecc.

Il caso clinico N. 2 rappresenta un'eventualità non rara sia in ambito civile che in quello militare: è noto che l'incidenza delle lesioni del nervo radiale varia dal 2 al 16% delle fratture omerali (10); l'EMG permette in questi casi di seguire "dinamicamente" l'evoluzione della lesione.

Nel nostro caso, la frattura omerale si accompagna ad una lesione (axonotmesica) del nervo radiale e l'EMG già al terzo mese è in condizioni di rivelare l'esistenza di un processo di rigenerazione assonale-reinnervazione muscolare.

Questo processo è ai suoi inizi ed i primi potenziali "nascenti" sono evidenti solo al muscolo più prossimale

del territorio denervato, cioè al m. lungo supinatore: la possibilità di riconoscere la reinnervazione in una fase così precoce, quando il deficit clinico sembra ancora totale, è di evidente interesse.

I controlli successivi permettono di seguire la progressione della reinnervazione ai muscoli più distali, sino a che – a partire da un certo momento – il quadro si stabilizza: i potenziali di unità motoria perdono il loro aspetto polifasico, aumentano di dimensioni e di durata e non cambiano più nel tempo.

A questo punto (e non prima) è possibile fare un bilancio praticamente definitivo delle sequele, accertamento di fondamentale importanza nel riconoscimento di un'eventuale causa di servizio.

Il caso clinico N. 3 illustra una patologia non rara, legata a circostanze peculiari alla vita militare (11).

Le deformazioni della spalla provocate dal peso del fucile mitragliatore (o della piastra del mortaio) determinano un interessamento del nervo toracico lungo e quindi un deficit del m. gran dentato.

Specie in caso di paralisi incompleta, la diagnosi clinica non è sempre agevole: la scapola alata non è sempre riconoscibile ed inoltre essa può essere dovuta a deficit del trapezio; al contrario, la diagnosi EMGrafica è sempre facile, purché naturalmente si abbia la certezza di aver infisso l'ago-elettrodo in posizione corretta.

In questo caso, la mancanza di attività spontanea di denervazione a tre settimane dall'inizio della sintomatologia autorizza la speranza che l'interessamento del nervo sia neuraprassico (senza quindi interruzione degli assoni) e che la guarigione sia rapida e completa.

Infatti dopo tre mesi il soggetto era del tutto guarito.

Nel caso clinico N. 4 infine la lesione del nervo era assonale (axonotmesi): la scomparsa alla terza settimana della normale eccitabilità del nervo ulnare nel segmento a valle della lesione dimostrava infatti l'avvenuta degenerazione walleriana e quindi la natura assonale del danno troncario.

Tuttavia, non avendo apparentemente il proiettile interrotto la continuità del nervo e del suo stroma connettivale, era legittima la speranza che potesse verificarsi un processo di rigenerazione assonale-reinnervazione muscolare: infatti, dopo alcuni mesi, era proprio l'EMG – quando ancora la clinica non era modificata – a rivelare l'inizio di questo processo e quindi l'inutilità di un intervento chirurgico.

Tabella 9 – Schema riassuntivo delle lombosciatalgie nel personale civile di altro tipo nel decennio 1982-91

**Elettromiografie 1982-91**  
PC - Lombosciatalgie n.166 (30,8%)

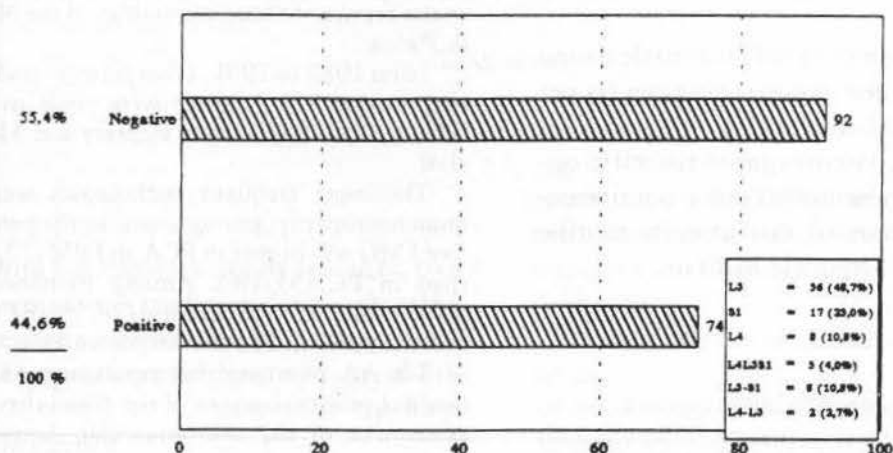
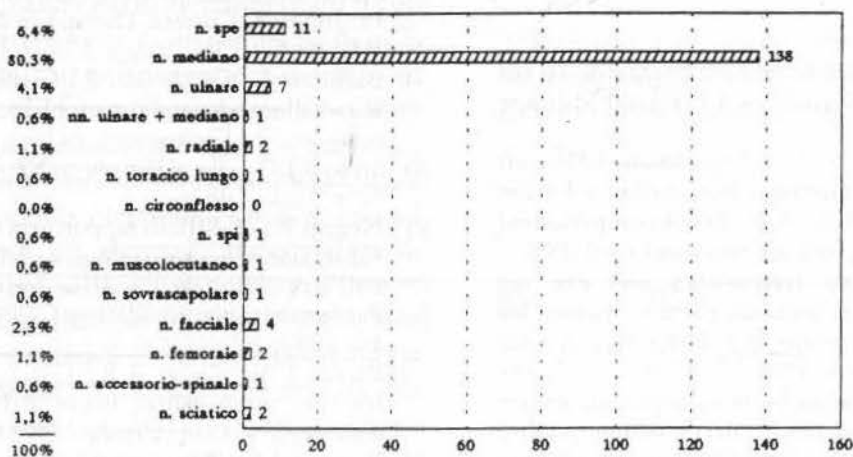


Tabella 10 – Schema riassuntivo delle mononeuropatie del personale civile di altro tipo nel decennio 1982-91

**Elettromiografie 1982-91**  
PC - Mononeuropatie n.172 (32,0%)





## CONCLUSIONI

Nel Servizio di Neurofisiologia di un Policlinico Militare, accanto al ruolo tradizionale esercitato sulla popolazione civile, vanno sottolineati i compiti precisi di selezione e di verifica delle infermità, su soggetti che non sempre sono propensi ad una collaborazione totale.

La quantificazione oggettiva dell'eventuale danno neurologico costituisce una garanzia preziosa sia per il paziente che per il medico.

L'esame EMGrafico consente questo riscontro oggettivo nella patologia neuromuscolare e noi riteniamo che esso debba entrare di diritto nella routine diagnostica di qualsiasi Ospedale Militare.

**Riassunto.** — Gli AA. riferiscono la loro esperienza di 10 anni di pratica ambulatoriale presso il Servizio di Neurofisiologia del Policlinico Militare di Padova.

Nel decennio 1982-1991 sono stati praticati 1.786 esami EMG: 373 (20,9%) su personale civile in fase di arruolamento (PCA), 875 (49,0%) su personale militare (PM) e 538 (30,1%) su personale civile di altro tipo (PC).

Le patologie di più frequente riscontro sono state le lombosciatalgie e le mononeuropatie: nelle prime, la percentuale di EMG negativo è stato superiore nel PCA e PM (72,9 e 75,7%) rispetto al PC (55,4%). Nelle mononeuropatie, i nervi più spesso colpiti erano il nervo sciatico-popliteo esterno (28,5% nel PCA) ed il nervo mediano (29,4% nel PM e 80,3% nel PC).

Gli AA. concludono ribadendo l'interesse che l'EMG riveste in ambito militare, consentendo una quantificazione oggettiva del danno neurologico indispensabile sia in fase di selezione che di bilancio medico-legale.

**Résumé.** — Les AA. relatent leur expérience de 10 ans dans le Service de Neurophysiologie à l'Hôpital Militaire de Padoue.

Dans la période 1982-1991, 1786 examens EMG ont été pratiqués: 373 (20,9%) sur personnel civil en sélection pour le service militaire (PCA), 875 (49,0%) sur personnel militaire (PM) et 538 (30,1%) sur personnel civil (PC).

Les pathologies plus fréquentes ont été les lombosciatalgies et les mononeuropathies: parmi les lombosciatalgies, le pourcentage avec EMG négatif a été supérieur chez le PCA et le PM (72,9% et 75,7%) par rapport au PC (55,4%). Parmi les mononeuropathies, les nerfs plus souvent atteints étaient le nerf sciatique-poplité externe (28,5% chez le PCA) et le nerf median (29,4% chez le PM et 80,3% chez le PC).

Les AA. soulignent l'intérêt de l'EMG en milieu militaire, en raison de la possibilité de dresser un bilan neuromusculaire objectif soit au cours de la sélection que de l'évaluation des séquelles.

**Summary.** — The AA. describe their 10-year experience in the Service of Neurophysiology of the Military Hospital in Padua.

From 1982 to 1991, 1786 patients underwent to EMG exploration: 373 (20,9%) were civils in selective phase (PCA), 875 (49,0%) were military and 538 (30,1%) were civil.

The most frequent pathologies were sciatica and mononeuropathy: among sciaticas, the percentage of negative EMG was higher in PCA and PM (72,9% and 75,7%) than in PC (55,4%). Among mononeuropathies, the involved nerves were peroneal (28,5% in PCA) and median nerve (29,4% in PM and 80,3% in PC).

The AA. point out the importance of EMG in military medical practice, because of the possibility of an objective assessment of the neuromuscular damage both in the selection and in the sequels phase.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Kimura J.: «Electrodiagnosis in disease of nerve and muscle: principles and practice». F.A. Davis, Philadelphia, 2<sup>a</sup> Edizione, 1989;
- 2) Oh S.J.: «Clinical Electromyography. Nerve conduction Studies». University Park Press, Baltimora, 1984;
- 3) Brown F.W., Bolton F.C.: «Clinical Electromyography». Butterworths, Boston, 1987;
- 4) Isch F.: «Electromyographie». Doin, Paris, 1963;
- 5) Mosiger M., Dumoulin J., Bisschop (De) G., Clausen I.: «L'exploration neuromusculaire». Maloine, Paris, 1990;
- 6) North R.B.: «Acute Back Pain and Disc Herniation». In: Johnson, Current Therapy in Neurologic Disease, B.C. De Cker Inc., pagg. 57-60, 1990;
- 7) Barbiero A., Ceccherelli F., Giron G.P., Pardatscher K.: «La lombosciatalgia: problemi di eziopatogenesi e terapia». «La Garangola», Padova, 1989;
- 8) Stewart J.D.: «Focal Peripheral Neuropathies». Elsevier, New York, 1987;
- 9) Negrin P.: «I difficili rapporti tra forma e funzione: la valutazione neurofisiologica del danno radicolare nell'iter diagnostico della lombosciatalgia». In: Pardatscher, Neuroradiologia 1989, Udine, pagg. 9-19, 1989;
- 10) Packer J.W., Foster R.R., Garcia A.: «The humeral fracture with radial nerve palsy: is exploration warranted?». Clin. Orthop., 88:34-38, 1972;
- 11) Bateman J.E.: «Nerve injuries above shoulder in sports». J. Bone Joint Surg., 49A: 785-792, 1967.

## TEORIA ED APPLICAZIONI DELLA CONDUTTIVITÀ ELETTROLITICA

G. Santoni

## TEORIA

La conduttività è la capacità di una sostanza, o di una miscela di sostanze, a trasferire elettricità; essa è l'inverso della resistività. La sua denominazione scientifica è conduttività specifica e si riferisce ad un cubo di soluzione, con lato di 1 cm, attraverso le cui facce viene eseguita la misura.

L'unità di misura è il Siemen (S), che compare usualmente nella forma Siemen su centimetro (S/cm), poiché le misure vengono riferite alla cella cubica accennata in precedenza; molto frequentemente si incontrano i sottomultipli microsiemen/cm ( $\mu\text{S/cm} = 10^{-6} \text{ S/cm}$ ) e millisiemen/cm ( $\text{mS/cm} = 10^{-3} \text{ S/cm}$ ). È possibile impiegare celle aventi dimensioni diverse; ciò dà origine ad un'ampia gamma di celle aventi differenti costanti (costante di cella viene definito il rapporto tra le superfici costituenti la cella e la loro distanza) per cui è richiesta una correzione da effettuare, manualmente od elettronicamente.

I meccanismi di conduzione elettrica sono due: la conduzione dei solidi metallici e quella nei liquidi. Nei solidi si ha un passaggio di elettroni liberi da un atomo all'altro sotto l'azione di un campo elettrico o la variazione di un campo magnetico; il flusso di elettroni costituisce la corrente circolante. L'intensità della corrente circolante è data dal mezzo attraverso il quale queste cariche viaggiano, ed è definita cioè dalla "conduttanza" del solido. Nei liquidi e nelle soluzioni elettrolitiche invece gli elementi trasportatori di carica sono gli ioni; essi sono atomi o gruppi di atomi che si dividono sciogliendosi in acqua. Ogni ione possiede una propria carica elettrica, e una propria massa tipiche dello ione considerato, diverse da una specie all'altra. Sia la carica che la massa influenzano la conduttività. Un terzo fattore importante è la disponibilità di trasportatori di carica che nel caso di

conduzione solida si può considerare infinita, mentre nella conduzione elettrolitica è limitata da: concentrazione e quantità di sostanza disciolta che realmente si ionizza.

La conduttività di una soluzione, in sintesi, dipende da:

– quantità di ioni presenti: più una soluzione contiene ioni, più è alta la sua conduttività;

– tipo di ioni: più piccoli e più mobili, migliori sono le capacità di condurre, pertanto  $\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  conducono molto bene. D'altra parte lo ione cesio relativamente piccolo, circondandosi di molecole d'acqua e divenendo così idratato, diventa un cattivo conduttore (Figura n. 1);

– solvente: più polare è il solvente, più alta sarà l'ionizzazione dei soluti che contiene, pertanto l'acqua è il solvente ideale;

– temperatura: la mobilità ionica cresce con l'aumento della temperatura a seconda del tipo di ione.

## TECNICHE DI MISURA

Da quanto esposto in precedenza risulta che per misurare accuratamente la conduttività è sufficiente un cubo ben definito di liquido di processo in una cella a deflusso con due superfici conduttrici collegate

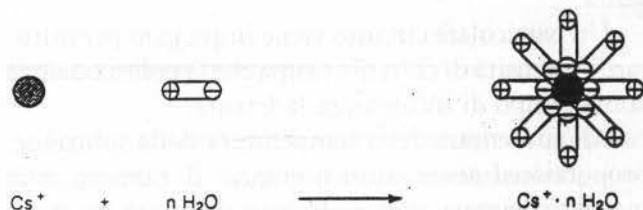


Fig. 1 – Idratazione di uno ione cesio.



ad un misuratore di resistenza, ma è necessario superare una serie di difficoltà per ottenere una misura sufficientemente accurata.

La più scomoda delle proprietà della conduzione elettrolitica è il fenomeno della polarizzazione. Supponiamo, per esempio, di avere una soluzione di cloruro di sodio (NaCl). In soluzione esistono ioni sodio caricati positivamente ( $\text{Na}^+$ ) e ioni cloro caricati negativamente ( $\text{Cl}^-$ ). A causa del campo elettrico gli ioni negativi vengono attratti dall'elettrodo positivo e viceversa gli ioni positivi sono attratti dall'elettrodo negativo. A contatto con gli elettrodi gli ioni si neutralizzano formando un velo di sodio e cloro elementari sulla superficie degli elettrodi stessi. Quindi il sodio, reagendo con l'acqua, formerà idrossido ed idrogeno. Otterremo perciò un sottile strato di idrogeno e di cloro, sui rispettivi elettrodi, che agirà come isolante causando una riduzione nel flusso di corrente.

Inoltre, quando la conduttività è elevata, e conseguentemente è elevato il flusso di corrente, è possibile che vengano respinti anche gli ioni direttamente attorno all'elettrodo, con conseguente falsa indicazione di bassa conduttività.

Una soluzione a questi problemi si ha impiegando una tensione alternata sinusoidale in modo da ottenere un'inversione nella direzione della corrente prima che gli effetti di polarizzazione divengano significativi. Questa strada sembra molto semplice, interviene però un secondo effetto: la capacità del cavo di collegamento tra sensore e trasmettitore.

Impiegando una tensione sinusoidale, la capacità genera un errore continuo che si somma alla conduttività misurata; questo effetto aumenta con la lunghezza del cavo e con la frequenza in gioco. Per avere misure corrette è necessario ricercare un compromesso fra una frequenza alta, atta a ridurre gli effetti dovuti alla polarizzazione, ed una frequenza bassa atta a ridurre gli effetti della capacità del cavo.

La tecnica più adatta è quella di alimentare gli elettrodi con un'onda quadra con un lento tempo di salita.

Un particolare circuito viene impiegato per misurare l'intensità di corrente prima che la polarizzazione abbia tempo di influenzare la lettura.

All'aumentare della temperatura della soluzione, proporzionalmente aumenteranno il numero e la mobilità dei trasportatori di carica; conseguentemente si avrà un aumento della conduttività. Sfortunatamente questo aumento è diverso da una soluzione

all'altra, normalmente dall'1 al 4% per grado centigrado. Perciò al fine di avere misure attendibili occorre prevedere un circuito di correzione che compensi questo effetto; la maggior parte degli strumenti normalizzano la lettura a 25 °C.

A causa della variabilità della "pendenza" da una soluzione all'altra è necessario calibrare il sistema impiegando un campione significativo di fluido.

Tipici valori di compensazione sono: da 1 a 1,6% per gli acidi; da 1,8 a 2,2% per gli alcali; da 2,2 a 3% per i sali e circa 2% per l'acqua.

Particolarmente critiche sono le misure sull'acqua demineralizzata, in quanto bisogna minimizzare il contatto con l'atmosfera al fine di impedire la fuga o l'assorbimento di gas che potrebbero causare errori di lettura.

## APPLICAZIONI

Il controllo delle concentrazioni dei sali è l'applicazione più semplice, ma può ugualmente presentare dei problemi quando si hanno miscele di prodotti chimici o con concentrazioni molto alte o vicine alla saturazione.

In generale la conduttività aumenta all'aumentare della concentrazione, però, raggiunto un certo livello, i trasportatori di carica iniziano ad interferire tra di loro facendo sì che l'aumento della conduttività non segua più una semplice legge proporzionale.

È inoltre necessario avere molecole d'acqua libere per separare le molecole addizionali. Infine, la proporzione di molecole d'acqua può risultare insufficiente a separare in ioni tutte le sostanze aggiuntive. Ciò è evidente nel grafico della figura 2 che illustra la relazione tra concentrazione e conduttività per alcuni prodotti. Ad elevate concentrazioni la misura diventa inutile e si perde il controllo sulle sostanze presenti; è necessario prendere in considerazione solamente un tratto parziale della curva se si vogliono indicazioni affidabili.

Con miscele di più prodotti chimici, ogni componente deve essere studiato separatamente se si desidera ottenere misure significative.

Il livello dei solidi disciolti in un'acqua (TDS: Total Dissolved Solids) può essere controllato approssimativamente con misure di conducibilità in quanto esiste una relazione abbastanza semplice fra i due parametri:  $\text{TDS ppm} \times 0,75 = \mu\text{S/cm}$ .

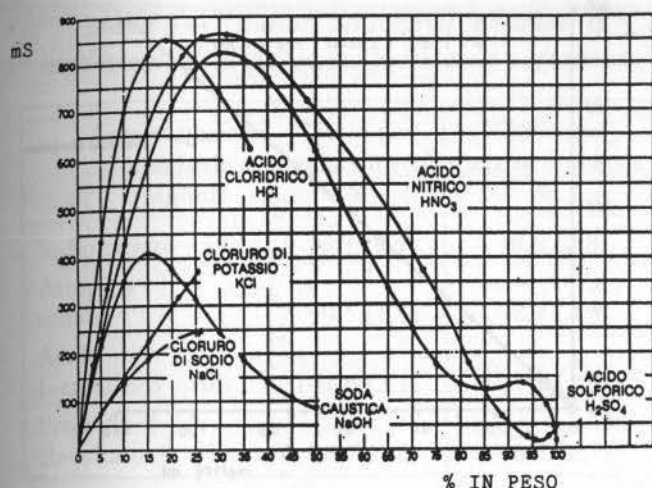


Fig. 2 – Relazione tra concentrazione e conduttività per alcuni prodotti (da Ref. 1 modificato).

## PARTE SPERIMENTALE

### Apparecchiature

È stato utilizzato un conduttimetro Metrohm mod. 660 con dispositivo per la compensazione della temperatura, alimentato con corrente alternata e con cella di misura costituita da due elettrodi di platino ricoperti da nero di platino e protetti da una cella in vetro permettente un ottimo scambio tra soluzioni da esaminare ed elettrodi. La costante di cella era di 0,78 cm-1.

È stato utilizzato, per convalidare i dati di conducibilità, uno spettro-fotometro Varian mod. DMS 200. I calcoli delle rette di regressione sono stati effettuati con programma *Statgraphics in P.C. McIntosh II Vi*.

### Materiali

Sono stati impiegati: cloruro di potassio, sodio citrato, procaina cloridrato, atropina solfato, acido ascorbico della ditta Carlo Erba (MI); acqua distillata esente da anidride carbonica con conducibilità massima di 1 Ms/cm.

### Preparazione delle soluzioni standard e calibrazione dello strumento

Il conduttimetro è stato calibrato con tre soluzioni di cloruro di potassio a conducibilità note secondo la tabella n. 1.

Tabella 1 – Conduttività e resistività a 25 °C di soluzione di cloruro di potassio

Concentrazione (g/1000 ml)	Conduttività mS/cm	Resistività Ohm.cm
7,4191	12852	77,8
0,7453	1408,3	710
0,0747	146,9	6807

Sono state preparate soluzioni madri per il sodio citrato, l'atropina solfato, la procaina cloridrato e l'acido ascorbico in acqua distillata alla concentrazione rispettivamente di 1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 10 mg/ml.

Delle soluzioni madri si sono effettuate diluizioni in acqua distillata, per avere campi di concentrazione come da tabella n. 2. Le rette di regressione calcolate ponendo in ascisse (x) le concentrazioni e in ordinate (y) le conduttività hanno caratteristiche come da tabella n. 2.

Tabella 2 – Campi di concentrazione e parametri di regressione delle determinazioni conduttimetriche

Campi di concentrazione (mg/100 ml)	Coefficiente di Regressione	Pendenza	Intercetta
Sodio citrato 0,5 – 38	0,998	8,321	4,989
Atropina solfato 1 – 1000	1,000	1,689	15,37
Procaina cloridrato 1 – 100	1,000	3,324	2,383
Acido L-ascorbico 1 – 1000	1,000	2,688	12,64

Nelle figure 3, 4, 5, 6 sono riportati gli andamenti delle rette di regressione.

### Preparazione dei campioni

I campioni dei semilavorati farmaceutici da esaminare, prima dell'aggiunta di eccipienti salini, sono stati diluiti con acqua distillata per avere una concentrazione finale dei principi attivi rientrante nei range di concentrazione di cui è stata saggiata la linearità.



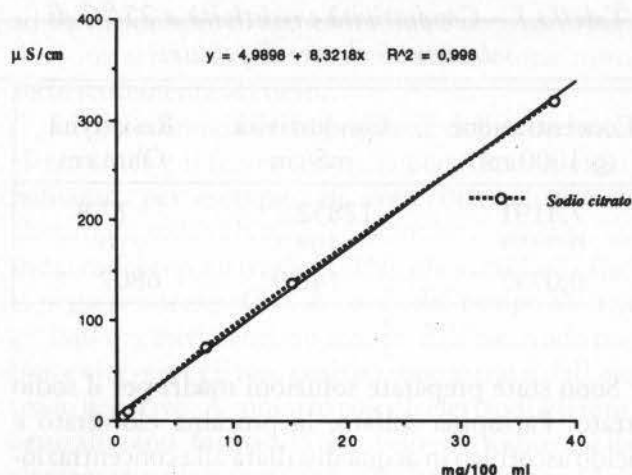


Fig. 3 - Regressione concentrazione/conducibilità del sodio citrato.

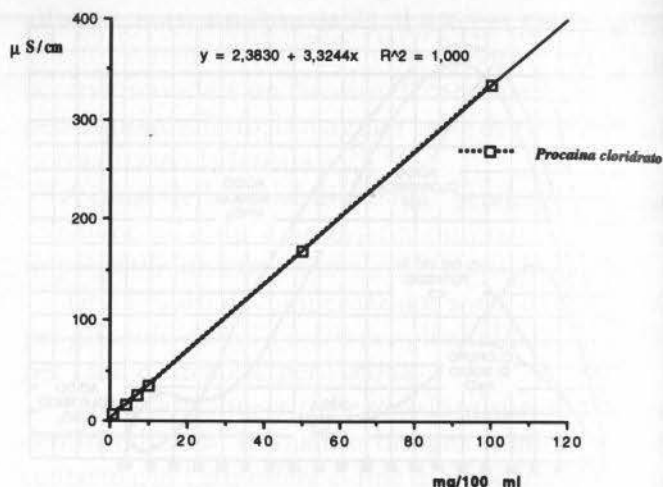


Fig. 5 - Regressione concentrazione/conducibilità della procaina cloridrato.

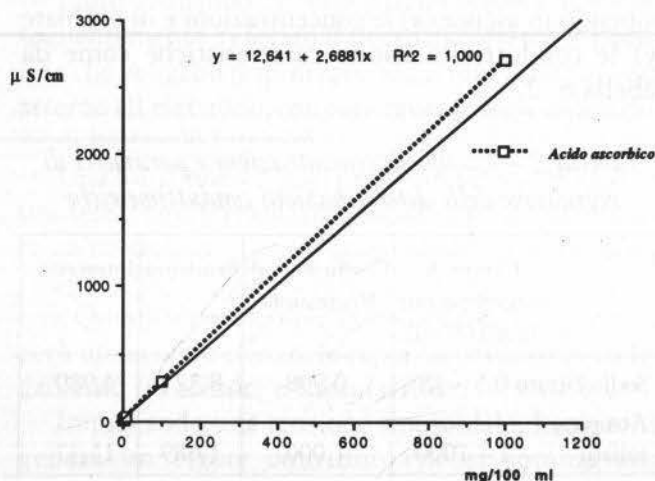


Fig. 4 - Regressione concentrazione/conducibilità dell'acido L-ascorbico.

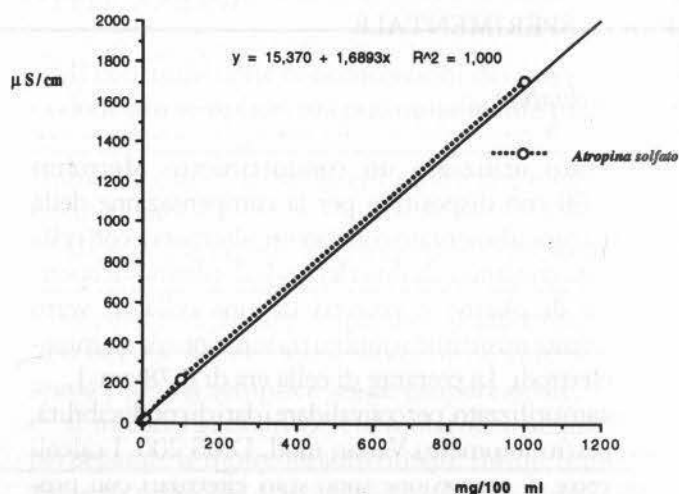


Fig. 6 - Regressione concentrazione/conducibilità dell'atropina solfato.

## RISULTATI E DISCUSSIONE

La correlazione trovata tra conducibilità e concentrazione nei range di concentrazione saggiati è stata ottima, come risulta dal coefficiente di correlazione dal valore dell'intervallo riportati in tabella n. 2.

Le misure di conducibilità dei campioni di preparati parenterali o oftalmici hanno dato risultati come da tabella n. 3: è rilevabile una ottima corrispondenza con i dati spettrofotometrici.

Nelle figure 7 e 8 sono messe a confronto le relazioni tra concentrazione e conducibilità o assorbanza nell'ultravioletto delle sostanze esaminate. Nelle figure 9 e 10 sono riportati gli spettri ultravioletti registrati allo spettrofotometro rispettivamente dell'acido L-ascorbico e della procaina cloridrato alle concentrazioni saggiate per preparare le curve standard.

È da sottolineare la praticità di impiego della misura della conducibilità per la determinazione di concentrazione di soluzioni saline: in tempo reale è

Tabella 3 – Risultati dei controlli effettuati su semilavorati di preparazioni parenterali o oftalmiche

Concentrazione nominale (mg/ml)	Titolo per conduttimetria %	Titolo per spettrofotometria %
Sodio citrato 38	98,1 (2,1)	98,8 (2,8)
Atropina solfato 1	99,5 (1,6)	98,9 (2,3)
Acido L-ascorbico 100	101,6 (2,1)	101,2 (1,9)
Procaina cloridrato 40	98,7 (1,8)	96,7 (2,7)

(C.V., n. = 5)

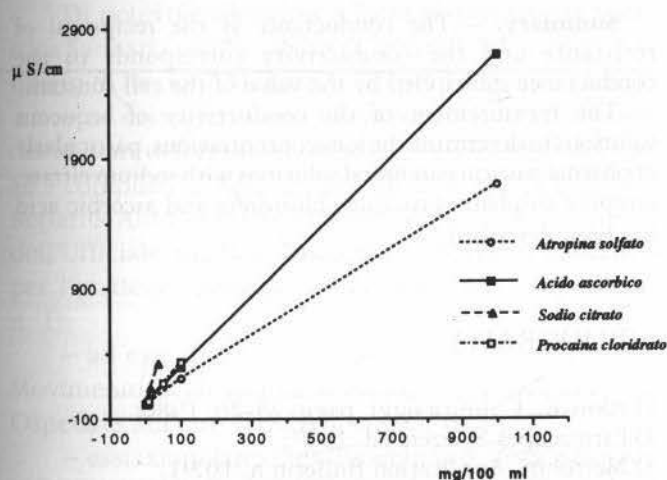


Fig. 7 – Confronto tra le relazioni conducibilità-concentrazione di acido L-ascorbico, procaina cloridrato, atropina solfato e sodio citrato.

possibile rilevare un parametro strettamente correlato alla concentrazione senza l'impiego di apparecchiature complesse e costose. Altri vantaggi del sistema di misura è l'applicabilità anche a sostanze che non assorbono nell'ultravioletto o nel visibile, come nel caso del sodio citrato, e che quindi non possono essere rilevate spettrofotometricamente: la spettrofotometria è la tecnica di scelta per il controllo dei preparati iniettabili e oftalmici in soluzione acquosa.

La rapidità di risposte delle misure di conducibilità sono particolarmente utili in due contesti della produzione farmaceutica oltre a quello del controllo del prodotto finito: controllo del semilavorato prima di

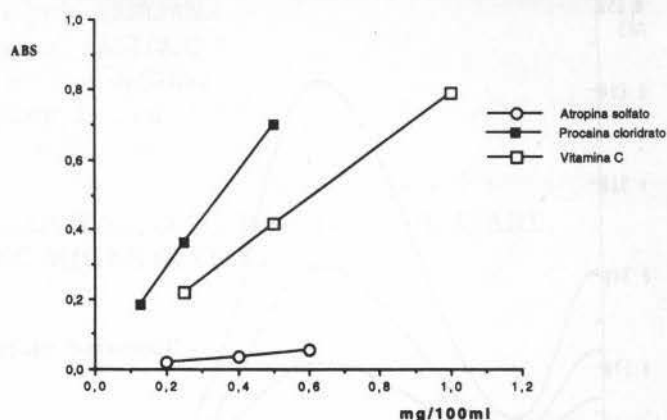


Fig. 8 – Confronto tra le relazioni assorbanza nell'ultravioletto – concentrazione di acido L-ascorbico, procaina cloridrato e atropina solfato.

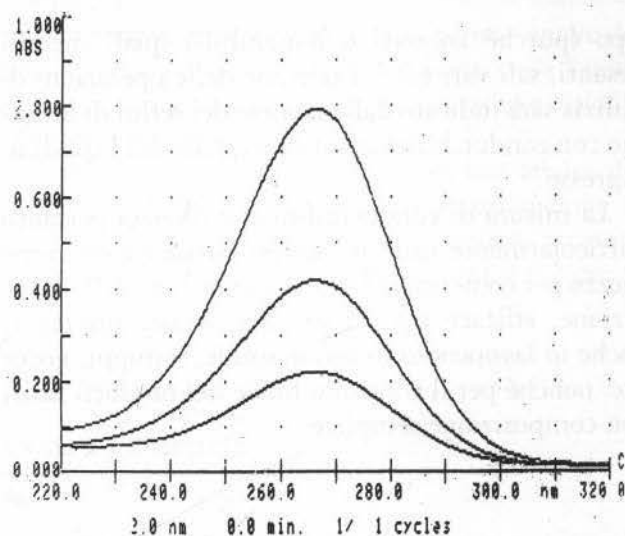


Fig. 9 – Spettri ultravioletti dell'acido L-ascorbico alle concentrazioni saggate.

procedere alla ripartizione in fiale e controllo della pulizia finale della macchina ripartitrice. Il controllo sul semilavorato permette di passare alle successive fasi di lavorazione in tempi rapidi, quale è richiesto dal tipo di preparazione farmaceutica: i preparati iniettabili, al fine di evitare problemi di pirogenicità devono il più prontamente possibile essere ripartiti nelle fiale ed essere sterilizzati.

Per quanto riguarda il controllo della pulizia la misura della conducibilità essendo aspecifica permette di rilevare la presenza di contaminanti di qualsiasi



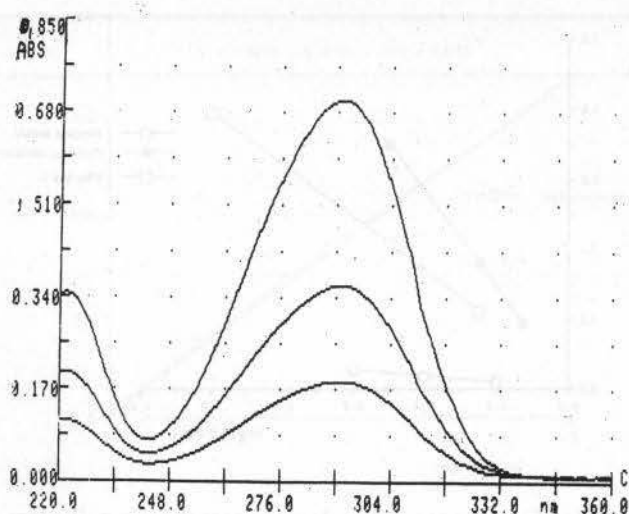


Fig. 10 – Spettri ultravioletti della procaina cloridrato alle concentrazioni saggate.

tipo (purché anizzati o ionizzabili) quali metalli pesanti, sali vari ecc.: il termine delle operazioni di pulizia sarà indicato dall'ottenere dei reflui di lavaggio con conducibilità identica a quella dei liquidi in ingresso.

La misura di conducibilità si è rivelata pertanto particolarmente utile in campo farmaceutico come mezzo per confermare il buon andamento della lavorazione, efficace pulizia dei macchinari impiegati anche in lavorazioni di forme solide, sciroppi, gocce ecc. nonché per il controllo finale dei prodotti finiti con composizione semplice.

**Riassunto.** – La conduttività è la capacità di una sostanza, o di una miscela di sostanze, a trasferire elettricità; essa è l'inverso della resistività. In pratica la misura della conduttività di una soluzione può essere impiegata per determinare la concentrazione. Viene descritta la natura della conduttività dei liquidi e la sua utilizzazione al fine di determinare la concentrazione delle soluzioni acquose, quali preparazioni farmaceutiche iniettabili e base di sodio citrato, atropina solfato, di vitamina C e procaina cloridrato.

**Résumé.** – La conductivité d'une solution est par définition l'inverse de la résistivité. L'Auteur décrit l'application de la mesure de la conductivité à la détermination de la concentration des solutions aqueuses ainsi que des préparations pharmaceutiques à base de sodium citrate, atropine sulphate, vitamine C, ou procaine chlorhydrate.

**Summary.** – The conductance is the reciprocal of resistance and the conductivity corresponds to the conductance multiplied by the value of the cell constant.

The measurement of the conductivity of aqueous solutions to determine the ions concentrations, particularly of pharmaceutical parenteral solutions with sodium citrate, atropine sulphate, procaine chlorhydrate and ascorbic acid has been described.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Alois E., Chimica oggi, pagg. 23-26, 1986;
- 2) Farmacopea Svizzera ed. 1987;
- 3) Metrohm, Application Bulletin n. 102/1.

## **MODULO INFORMATIVO STATISTICO-SANITARIO DI REGIONE MILITARE. ANALISI E PROPOSTE MIGLIORATIVE**

**Ten. Col.me. Donato Salvucci\***

### **PREMESSA**

Di notevole rilevanza è l'attività inerente la Statistica Sanitaria svolta presso i Comandi del Servizio Sanitario di Regione Militare, e ciò per i seguenti motivi:

- ad essi afferiscono i Rendiconti Sanitari Mensili dei Militari dell'Esercito (Mod. I – n. DE/4308 del Catal.) compilati a “cura di ciascun Comando di Corpo, Reparto Autonomo o Distaccamento col concorso dell'Ufficiale medico Dirigente il Servizio Sanitario per l'esattezza della parte tecnica” (vds. Appendice n. 1);

- ad essi afferiscono mensilmente i Riassunti del Movimento degli ammalati (Mod. 7 – n. DE/4345) di Ospedale Militare (vds. Appendice n. 2);

- essi compilano mensilmente la Statistica Sanitaria Mensile del Comando Militare Territoriale (vale a dire il Mod. 3 – DE/4309), per il successivo inoltro alle Superiori Autorità Tecniche (vds. Appendice n. 3);

- ad essi afferiscono i dati inerenti attività preventive particolari in tema di medicina del lavoro, reazioni abnormi da vaccino, sieropositività da HIV, tossicofilia-tossicodipendenza, educazione sanitaria, salubrità delle infrastrutture, etc.

Il notevole sforzo organizzativo posto nel passato in materia ha consentito di disporre di un sistema informativo rapido, efficace e affidabile con significato di riferimento base per l'attuazione della politica sanitaria sia sotto forma di direttive tecniche che di oculata gestione delle risorse finanziarie.

È stato tuttavia ritenuto utile ritornare sull'argomento in considerazione soprattutto della patomorfosi cioè del cambiamento nel tempo delle patologie riscontrabili.

Lo spunto di riflessione è stato fornito anche dal Decreto 15 dicembre 1990 del Ministero della Sanità, avente per oggetto “Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive” (1).

Abbiamo proceduto pertanto ad una analisi del Decreto citato e ad un'analisi dell'organizzazione in atto nella Forza Armata per ciò che attiene la Statistica Sanitaria di Regione Militare; da tali analisi si è partiti per la ricerca di proposte migliorative.

### **ANALISI COMPIUTE**

#### ***I. Analisi del Decreto “Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive”***

Esso, a prescindere dagli altri riferimenti normativi, nasce dalla riconosciuta “necessità di aggiornare e modificare, alla luce delle attuali esigenze di controllo epidemiologico e di integrazione del sistema informativo sanitario nazionale, l'elenco delle malattie infettive e diffusive che danno origine a particolari misure di sanità pubblica”. Esso conferma “l'obbligo per il medico di notificare all'autorità sanitaria competente qualunque malattia infettiva e diffusiva o sospetta di esserlo, di cui sia venuto a conoscenza nell'esercizio della sua professione”. Il Decreto in questione riporta in Allegato le “Modalità di notifica di alcune malattie infettive e diffusive”; tali malattie sono

(\*) Capo Ufficio Sanitario e Capo Sezione Medicina Preventiva.



ripartite in 4 Classi, come di seguito specificato.

**Classe 1<sup>a</sup>:** "Malattie per le quali si richiede segnalazione immediata o perché soggette al Regolamento Sanitario Internazionale o perché rivestono particolare interesse". Tali malattie sono: colera, febbre gialla, febbre ricorrente epidemica, febbri emorragiche virali (febbre di Lassa, Marburg, Ebola), peste, poliomielite, tifo esantematico, botulismo, difterite, influenza con isolamento virale, rabbia, tetano, trichinosi. La segnalazione da parte del medico va effettuata entro 12 ore dal sospetto per telefono o telegramma secondo i canali previsti, con successiva compilazione del modello 15 da parte di medico dell'U.S.L. (nel caso della Forza Armata si ritiene che dovrà essere un medico del Comando del Servizio Sanitario di Regione Militare).

**Classe 2<sup>a</sup>:** "Malattie rilevanti perché ad elevata frequenza e/o passibili di intervento di controllo". Tali malattie sono: blenorragia, brucellosi, diarree infettive non da salmonelle, epatite virale A, epatite virale B, epatite virale NANB, epatite virale non specificata, febbre tifoide, legionellosi, leishmaniosi cutanea, leishmaniosi viscerale, leptospirosi, listeriosi, meningite ed encefalite acuta virale, meningite meningococcica, morbillo, parotite, pertosse, rickettsiosi diversa da tifo esantematico, rosolia, salmonellosi non tifoidee, scarlattina, sifilide, tularemia, varicella. La segnalazione avverrà da parte del medico, per le vie ordinarie entro due giorni dall'osservazione del caso. L'U.S.L. dovrà provvedere alla compilazione e inoltro del mod. 15, e successivamente, mensilmente del mod. 16 (con ripartizione per fasce di età e sesso).

**Classe 3<sup>a</sup>:** "Malattie per le quali sono richieste particolari documentazioni". Tali malattie sono: AIDS, lebbra, malaria, micobatteriosi non tubercolari, tubercolosi. Sono già previsti flussi informativi particolari e differenziati, che il Decreto integra con nuove disposizioni. Per la tubercolosi e la micobatteriosi non tubercolare è prevista la compilazione della "Scheda di notifica di malattia infettiva - Classe 3<sup>a</sup>" da parte dell'U.S.L.

**Classe 4<sup>a</sup>:** "Malattie per le quali alla segnalazione del singolo caso da parte del medico deve seguire la segnalazione dell'Unità Sanitaria Locale solo quando si verificano focolai epidemici". Tali malattie sono: dermatofitosi (tigna), infezioni, tossinfezioni ed infestazioni di origine alimentare, pediculosi, scabbia. Il medico deve informare l'U.S.L. entro 24 ore; la stessa compilerà la "Scheda di notifica di focolaio epidemico - Classe 4<sup>a</sup>".

**Classe 5<sup>a</sup>:** "Malattie infettive e diffuse notificate all'Unità Sanitaria Locale e non comprese nelle classi precedenti, zoonosi indicate dal Regolamento di Polizia Veterinaria di cui al D.P.R. 08.02.1954, n. 320, e non precedentemente menzionate". Utile appare rammentare in merito il volume "Il Regolamento di Polizia Veterinaria, approvato con D.P.R. 08.02.1954 n. 320, annotato, integrato e aggiornato al 31.08.1989" di P. Benazzi (2).

Nelle "Modalità generali della notifica" si legge "i modelli in allegato devono essere compilati esclusivamente dai competenti servizi di igiene pubblica delle diverse Unità Sanitarie Locali, attraverso la effettuazione delle inchieste epidemiologiche previste per legge". Inoltre in ogni Regione dovrà essere previsto un modulo di segnalazione da parte del medico che diagnostica il caso, contenente i dati prima precisati di spettanza del medico stesso, rispondente a criteri di uniformità e semplicità, tali da garantire una corretta rilevazione dei dati". Tali dati si ritiene essere: malattia sospettata, nome, cognome, data di nascita, sesso e residenza del paziente, eventuale luogo di ricovero, fondamenti del sospetto diagnostico, nome cognome e recapito del medico segnalante.

La *modulistica prevista dal Decreto* in questione è costituita da:

- Scheda di notifica di malattia infettiva - Mod. 15 - Classe I;
- Scheda di notifica di malattia infettiva - Mod. 15 - Classe 2;
- Modello di riepilogo mensile delle notifiche di malattie infettive - Mod. 16 bis modificato;
- Scheda di notifica di malattia infettiva - Mod. 15 - Classe 3;
- Scheda di notifica di focolaio epidemico - Mod. 15 - Classe 4, nella quale peraltro si definisce focolaio epidemico "Il verificarsi di due o più casi della stessa malattia in un gruppo di persone appartenenti ad una stessa comunità (famiglia, scuola, caserma, istituto di ricovero, etc.) o comunque esposti ad una comune fonte di infezione".

Si ritiene pertanto che il Decreto rammentato comporti non tanto un onere aggiuntivo per le strutture periferiche della Sanità Militare (Infermerie e Nosocomi) quanto invece un sensibile onere per le Sezioni di Medicina Preventiva di Regione Militare con conseguente necessità di revisione ordinativa delle medesime e di apposito addestramento del personale paramedico.

Adeguate appaiono il Mod. 4240 "Denuncia obbli-

gatoria di malattie infettive e diffusibili" (vds. Appendice n. 4) attualmente in uso nella Forza Armata, se lo si considera analogo al modulo di segnalazione Regionale del medico di base (si tengano però sempre presenti alcune modalità specifiche di segnalazione come è per l'AIDS, le malattie veneree, etc.). Recentemente inoltre la Direzione Generale della Sanità Militare con circolare n. 312/MS-2 datata 26 marzo 1994 ha precisato nel dettaglio le modalità di notifica di malaria (d'importazione e non) adottando il modello che si riporta in Appendice n. 5, utilizzabile sia in Italia sia all'estero e che sostituisce (solo per la malaria) il mod. DP/4240 e il mod. 15.

Sorprende come il Decreto in questione non si soffermi sulle "Notifiche di malattie veneree" che discendono dalla necessità di ottemperare a quanto disposto in merito dalla legge n. 837 del 25.07.1956 (G.U. n. 198 dell'08.08.1956) "Riforma della legislazione vigente per la profilassi delle malattie veneree" in particolare agli articoli 5 e 12, e a quanto dispone il suo regolamento di esecuzione e cioè il D.P.R. n. 2056 del 27.10.1962 (G.U. n. 93 del 06.04.1963) in particolare all'art. 12, le quali, detto per inciso, devono pervenire anonime all'U.S.L.

Vale la pena infine rammentare il disposto dell'articolo 12 del citato D.P.R. n. 2056 secondo il quale "i sanitari che hanno in cura infermi di malattie veneree, ed in particolare gli specialisti in dermosifilopatia devono tenere un registro in cui saranno scritti..."; pertanto, a parere dello scrivente, ogni Infermeria deve impiantare un "Registro dei malati venerei" custodito dal Dirigente del Servizio Sanitario e rigidamente disciplinato, nella sua riservatezza, dalle norme inerenti il segreto professionale e il segreto d'Ufficio. Analoga prescrizione peraltro è prevista dal paragrafo 498 lettera m, articolo 116 del Regolamento sul Servizio Sanitario Territoriale Militare (3).

Tale Registro a parere dello scrivente deve far parte di diritto del "Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse" (come altri Registri similari) in una concezione allargata del medesimo nell'ambito della Forza Armata.

## 2. Analisi dell'attuale sistema informativo vigente nella Forza Armata

a) "Denuncia obbligatoria di malattie infettive e diffusibili", Mod. DP/4240. È modulistica attualmente in uso nella Forza Armata e ne è già stata accennata la

attualità anche in riferimento al citato Decreto 15 dicembre 1990 del Ministero della Sanità.

b) "Rendiconto sanitario mensile dei militari dell'Esercito", Mod. I n. 2104 del Catal. È modulistica attualmente in uso nella Forza Armata e si ritiene che si presti alle seguenti considerazioni:

- Prospetto A: andrebbe rivisto alla luce delle disposizioni ordinarie più recenti (inserendo alcune voci come: Corpo Tecnico, Militari Volontari a Ferma Prolungata);

- Prospetto B: conserva la sua piena validità;

- Prospetti C, D e E: si possono considerare di massima ancora validi;

- Prospetto F: andrebbe rivisto alla luce delle attuali disposizioni medico-legali (con riferimento alla desueta voce R.A.M. – Ridotta attitudine militare, che potrebbe essere cancellata);

- Prospetto G: nelle Avvertenze andrebbero date indicazioni di dettaglio per la sua compilazione (nella quale si dovrebbe far riferimento ad esempio all'opera di educazione sanitaria svolta, alle visite preventive e periodiche previste per le lavorazioni insalubri, etc.).

Si precisa infine che per la compilazione del Prospetto E, essa non possa attualmente prescindere dall'utilizzo dei Vol. I e II delle "Classificazioni delle malattie, traumatismi e cause di morte" dell'Istituto Centrale di Statistica, IX Revisione 1975, Serie C, n. 10, luglio 1984 (4).

c) "Riassunto del movimento degli ammalati di Ospedale Militare", Mod. 7 – n. DE/4345. È modulistica attualmente in uso nella Forza Armata e si ritiene che si presti alle seguenti considerazioni:

- Di massima ancora attuale appare il Prospetto degli Entrati e degli Usciti;

- I Quadri A, B e C andrebbero rivisti alla luce delle attuali disposizioni medico-legali (con riferimento alla desueta voce R.A.M. – Ridotta attitudine militare, che potrebbe essere cancellata);

- Il Prospetto B relativo alle "Malattie infettive e a tipo epidemico-contagioso constatate in qualsiasi individuo ricoverato (militare dell'Esercito e di altre Forze Armate – in servizio o non – non militari), purché non siano state già denunciate da altro Ospedale" se pur di massima attuale, andrebbe rivisto alla luce di più recenti dati epidemiologici in possesso della Forza Armata; ad es. si potrebbe inserire al posto della Morva le Infezioni da HIV, anche perché la possibilità di animali con morva nell'Esercito (dai quali si potrebbe contrarre la malattia) è remota in quanto non è sta-



ta mai abbandonata sugli equini la prova mediante malleina (5);

– Nulla da rilevare a carico del Prospetto C.

d) *"Statistica Sanitaria Mensile del Comando Militare Territoriale"*, Mod. 3 – DE/4309. È modulistica attualmente in uso nella Forza Armata e compilata mensilmente presso il Comando del Servizio Sanitario di Regione Militare; si ritiene che si presti alle seguenti considerazioni:

– Prospetto A: andrebbe rivisto alla luce delle disposizioni ordinarie più recenti (inserendo alcune voci come: Corpo Tecnico, Militari Volontari a Ferma Prolungata;

– Prospetto B: conserva di massima la sua validità anche se potrebbe essere rivisto alla luce di più recenti dati epidemiologici in possesso della Forza Armata per ciò che attiene i casi di malattie infettive ed a tipo epidemico-contagioso;

– Prospetto C: è pienamente valido;

– Prospetto D: si ritiene che per la sua compilazione non si possa attualmente prescindere dai citati Volumi I e II delle "Classificazioni..." di cui al punto 4 della Bibliografia;

– Prospetto E: andrebbe rivisto alla luce delle attuali disposizioni medico-legali (con riferimento alla desueta voce R.A.M. – Ridotta Attitudine Militare che potrebbe essere cancellata;

– Prospetti F, H, I, L, M: sono da ritenersi di massima ancora validi;

– Prospetto G: andrebbe rivisto alla luce di più recenti dati epidemiologici in possesso della Forza Armata per ciò che attiene i casi di malattie infettive ed a tipo epidemico-contagioso (ad es. inserendo le Infezioni da HIV al posto della Morva, l'Epatite B al posto del Carbonchio);

e) *"M.D. – Scheda Nosologica Individuale"* mod. DP/4202, *"M.D. – Certificato Medico di Decesso"* mod. DP/4201, *"Specchio numerico dei casi di malattie infettive verificatesi nel territorio..."* mod. n. 2134, *"Scheda individuale per farmacodipendenza"*: si tratta di modulistica di massima attuale a parte correttivi da introdurre nello "Specchio..." in base a più recenti dati epidemiologici (non vi sono attualmente specifiche voci per le Infezioni da HIV e le epatiti; vds. Appendice n. 6);

f) *"Ospedale Militare di ... Statistica degli individui per i quali è stato preso un provvedimento medico-legale"*, mod. DP/4353: modulistica attualmente in uso per la quale si ritiene però utile una semplificazione ed una revisione delle voci costitutive.

g) *Flussi informativi particolari (anche locali).*

– *Infezioni da HIV*: la circolare base di riferimento attualmente in vigore è la n. 2230/MP/1.2.3. in data 16.06.1989 del Comando dei Servizi Sanitari dell'Esercito – Sezione Medicina Preventiva, avente per oggetto "Attuazione direttive sistema di sorveglianza e controllo da HIV". Con essa fu disposto l'impianto presso tutti i laboratori degli Ospedali Militari della Forza Armata presso i quali fosse effettuata diagnostica HIV di un apposito Registro, nonché un riepilogo trimestrale della attività da parte dei medesimi.

– *Nevrassiti infettive nella Forza Armata*: la circolare n. 1894/MP/5 in data 06.04.1989 del Comando dei Servizi Sanitari dell'Esercito – Ufficio Sanitario – Sez. Medicina Preventiva, prevede una specifica Scheda (vds. Appendice n. 7) ed un Protocollo di sorveglianza da osservare all'occorrenza; quanto prescritto è stato di ausilio anche nella valutazione dell'efficacia della vaccinazione antimeningococcica (vaccinazione di introduzione ormai non più recente).

– *Lavorazioni insalubri*: con circolare n. 1993/IP in data 05.02.1990 avente per oggetto "Istruzioni in materia di visite mediche preventive e periodiche al personale adibito alle lavorazioni insalubri o esposto a radiazioni ionizzanti", il Comando del Servizio Sanitario della Regione Militare Tosco-Emiliana "motu proprio" poneva le basi per una ristrutturazione efficace della attività nel proprio bacino di giurisdizione nonché le basi preliminari di rilevamento statistico-epidemiologico in materia.

In Tabella n. 1 si riporta il numero delle visite mediche preventive e periodiche effettuate in ambito R.M.T.E. negli anni 1991, 1992 e 1993 (i dati testimoniano eloquentemente la mole di lavoro svolto); in Tabella n. 2 si riporta il numero delle visite mediche preventive e periodiche eseguite a favore del personale addetto ai Videoterminali (VDT) in ambito R.M.T.E., negli anni 1992 e 1993.

– *Osservatorio del suicidio e Reiterazione del test M.M.P.I.* (Minnesota Multiphasic Personality Inventory): nel rammentare come la reiterazione dell'M.M.P.I. sia prevista nella sua forma abbreviata presso i B.A.R., si coglie l'occasione per sottolineare come flussi informativi specifici per le due attività sono previsti da disposizioni dello S.M.E. (Stato Maggiore Esercito).

– *Questionario sanitario individuale per rimpatrio da missioni estere* (vds. Appendice n. 8); esso, già istituito a favore dei partecipanti alle Operazioni Ibis (Somalia) e Albatros (Mozambico), può essere utile

anche in altre occasioni simili (ad es. missioni in Centro-Africa).

– *Tipizzazione sanguigna e controlli dosimetrici ambientali*: normativa nazionale e locale regolano i flussi informativi in materia.

– *Educazione sanitaria*: flussi informativi sono previsti da disposizioni di dettaglio in ambito R.M.T.E. per ciò che attiene la tossicofilia-tossicodipendenza, la lotta all'alcolismo e al tabagismo, etc.

*Tabella 1 – Visite mediche preventive e periodiche effettuate (e notificate) negli anni 1991, 1992 e 1993 in ambito R.M.T.E. a favore del personale addetto a lavorazioni insalubri (con esclusione degli addetti ai VDT e degli esposti a rischi da radiazioni ionizzanti)*

Organo Sanitario Incaricato	Numero Visite
Ospedale Militare di Bologna	1.961
Ospedale Militare di ML di Firenze	2.264
Ospedale Militare di ML di Piacenza	3.280
Ospedale Militare di ML di Livorno	618

*Tabella 2 – Visite mediche preventive e periodiche effettuate (e notificate) negli anni 1992 e 1993 in ambito R.M.T.E. a favore del personale addetto ai video-terminali (VDT). La Scheda attualmente in uso per le rilevazioni statistiche è riportata in Appendice n. 9*

Organo Sanitario Incaricato	Numero Visite
Ospedale Militare di Bologna	304
Ospedale Militare di ML di Firenze	339
Ospedale Militare di ML di Piacenza	62
Ospedale Militare di ML di Livorno	280

## PROPOSTE MIGLIORATIVE

Le proposte migliorative fanno riferimento ad aspetti epidemiologico-statistici e ad aspetti organizzativo-ordinativi.

– *Aspetti epidemiologico-statistici*: si ritiene che a livello Sezione Medicina Preventiva di Regione Militare si debbano elaborare analiticamente i flussi informativi già rammentati ed emettere di conseguenza direttive specifiche di carattere igienico-sanitario. A titolo esemplificativo si citano:

a) provvedere ad iniziative di disaggregazione dei dati, utili localmente, relativi al Movimento degli ammalati (Ufficiali, Sottufficiali, Militari di Truppa e Reclute) nella Regione Militare di cui al Prospetto B mod. "3" ovvero DE/4309;

b) provvedere a quegli aggiustamenti necessari in relazione alla patomorfosi temporale delle affezioni (es. prevedendo la segnalazione numerica anche delle sieropositività da H.I.V.) relativamente ai Casi nuovi di malattie infettive ed a tipo epidemico-contagioso accertati negli Stabilimenti Sanitari della Regione, di cui al Prospetto G, mod. "3" ovvero DE/4309.

Appare utile inoltre disporre presso ogni Sezione di Medicina Preventiva di:

a) un *tabulato mensile* inerente le *idoneità per alimentaristi* concesse nel mese nell'ambito della Regione Militare;

b) una *mappa aggiornata* contenente le *fonti di approvvigionamento autonomo di acqua potabile* con le caratteristiche dei pozzi;

c) un *tabulato semestrale* di dati statistico-epidemiologici sulle *intossicazioni acute* (conseguenti sia a disturbi comportamentali che non);

d) un *Tabulato mensile* inerente le *visite mediche preventive e periodiche* effettuate a favore degli addetti a lavorazioni insalubri o a rischio di esposizione a radiazioni ionizzanti; esso (che potrebbe essere concepito come da facsimile in Appendice n. 10) consente, mediante un monitoraggio delle attività, un più efficace controllo e coordinamento in ambito Regione Militare per ciò che attiene la Medicina del Lavoro (e ciò è particolarmente significativo in considerazione dei vincoli normativi sempre più stringenti nel settore; vds. a tal proposito il recente Decreto Legislativo n. 277/1991).

Infine, per alcune malattie (quelle a maggior impegno preventivo, terapeutico e finanziario), andrebbe calcolato:

a) il *Tasso di prevalenza*, ovvero "il rapporto tra



il numero di casi di malattia al tempo  $t$  e la popolazione considerata in quel momento" (6, p. 51);

b) il *Tasso di incidenza*, ovvero "il rapporto esistente tra il numero di nuovi casi nel tempo ( $t_0 - t_1$ ) ed il numero di soggetti a rischio di sviluppare la malattia" (6, p. 51).

Tali due Tassi menzionati, attualmente, potrebbero essere utilmente applicati alle infezioni da HIV.

Il *Tasso di Mortalità per Causa*, ovvero "il rapporto tra le morti verificatesi nell'anno per una determinata causa e la popolazione ragguagliata (per lo più a 100000)" (6, p. 51) potrebbe essere utilmente applicato ad esempio ad alcune affezioni considerate tradizionalmente con valenze psicosomatiche (ulcera peptica duodenale, ipertensione, miocardiopatia ischemica, ...) studiandolo sia su un campione di personale alle armi che di personale in congedo, integrando strettamente i flussi rammentati con specifici dati provenienti dalle Commissioni Mediche Ospedaliere.

– *Aspetti organizzativo-ordinativi*: si ritiene che non si possa prescindere dalla informatizzazione dell'attività ai fini di una massimizzazione dell'efficacia del sistema; essa permetterebbe peraltro il collegamento in tempo reale non solo con altri Organi e strutture della Forza Armata ma anche con Banche Dati già strutturate (vds. punto 7 della Bibliografia). Si ritiene che tale attività, in una visione aderente alle reali esigenze della Forza Armata, debba essere gestita all'interno delle Sezioni di Medicina Preventiva, e ciò andrebbe esplicitato nelle Tabelle Organiche. Utile appare la revisione della modulistica in uso secondo quanto in precedenza accennato; la stessa infine dovrebbe essere adattata anche ai fini di un più diretto rilievo della patologia tossicofilia-tossicodipendenza attualmente da ritenersi non più affezione rara o emergente e per combattere la quale molto ha fatto la Forza Armata.

**Riassunto.** – L'Autore ha proceduto ad un'analisi dell'attuale modulo informativo statistico-sanitario. Successivamente ha provveduto a proposte migliorative attinenti la modulistica ma soprattutto alcuni aspetti della prevenzione sanitaria (idoneità per alimentaristi, potabilità delle acque, intossicazioni acute, indicatori epidemiologici).

**Résumé.** – L'Auteur a procédé à une analyse de l'actuelle formule d'information statistique-sanitaire. Par la suite il a pourvu à propositions améliorantes inhérentes le formulaire mais surtout quelques aspects particuliers de la prévention sanitaire (aptitude pour épiciers, potabilité des eaux, intoxications aiguës, indicateurs épidémiologiques).

**Summary.** – The Author has proceeded to an analysis of the present informative system statistical-sanitary. Afterwards he has suggested some improvements relating to forms but especially some special aspects of the sanitary prevention (fitness for food sellers, drinkableness of the waters, acute intoxications, epidemiological indicators).

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Ministero della Sanità, Decreto 15 dicembre 1990: «Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive». G.U. n. 6 del 08.01.1991;
- 2) Benazzi P.: «Il Regolamento di Polizia Veterinaria – Approvato con D.P.R. 08.02.1954 n. 320 – Annotato, integrato ed aggiornato al 31.08.1989». Società Editrice Esculapio, Bologna, 1989;
- 3) Ministero della Difesa – Esercito – Direzione Generale di Sanità Militare: «Regolamento sul Servizio Sanitario Territoriale Militare». Istituto Poligrafico dello Stato, Roma, 1958;
- 4) Istituto Centrale di Statistica: «Classificazione delle malattie traumatismi e cause di morte». Vol. I e II, IX Revisione 1975, Serie C, n. 10, luglio 1984, Roma;
- 5) Ministero della Guerra, «n. 3809 – Raccolta di Disposizioni permanenti in vigore per il R. Esercito – Fascicolo n. 16 – Servizio Veterinario Militare (malattie diffusibili)». Istituto Poligrafico dello Stato, Anno XVIII, Roma, 1940;
- 6) Gilli G.: «Igiene dell'ambiente e del territorio – Demografia, Prevenzione, Sanità Pubblica». C.G. Edizioni Medico Scientifiche, s.r.l. Torino, 1989.

7) Regione Emilia-Romagna/SEDI: «Catalogo collettivo di periodici per la prevenzione – Biblioteche dei Servizi e Presidi di Prevenzione dell'Emilia-Romagna». I Edizione 1990, Bologna, 1990;

7) Nicoletti I.: «Analisi quantitativa e programmi di ricerca». Boringhieri Ed., Torino, 1968;

8) Lenzi R.: «Lezioni di statistica per educatori e psicologi». A. Giuffrè Ed., Milano, 1975;

9) Frighi L.: «Manuale di igiene mentale». Bulzoni Ed., Roma, 1984;

10) Tansella M.: «L'approccio epidemiologico in psichiatria». Boringhieri Ed., Torino, 1985;

11) Lindsay P.H., Norman D.H.: «L'uomo elaboratore di informazioni – Introduzione cognitivista alla psicologia». Giunti Barbera Ed., Firenze, 1983;

12) Atti del Convegno Nazionale di Studi su: «Scienze sociali e medicina di fronte ai mutamenti comunicativi nel sistema sanitario». Roma 29-30 marzo 1984, Istituto Italiano di Medicina Sociale Ed., Roma, 1985;

13) Bruscazioni M., Spaltro E.: «La psicologia organizzativa». Sez. I – Vol. V – Tomo 3° di Enciclopedia di Direzione e Organizzazione Aziendale, Franco Angeli Ed., Milano, 1982;

14) «Enciclopedia di Elettronica & Informatica», Gruppo Editoriale Jackson in collaborazione con il Learning Center – Texas Instruments.

#### ULTERIORE NOTA BIBLIOGRAFICA

1) Checcacci L.: «Igiene e medicina preventiva». Casa Ed. Ambrosiana, Milano, 1975;

2) Ferrara S.D.: «Il laboratorio di farmacologia e tossicologia clinica». C.G. Edizioni Medico Scientifiche s.r.l., Torino, 1989;

3) Burlina A.: «Guida clinica all'esame di laboratorio». C.G. Edizioni Medico Scientifiche s.r.l., Torino, 1987;

4) Bologna M.: «Computer e catalogazione bibliografica in medicina», in Aggiornamento del medico, Vol. 15, n. 1, gennaio 1991;

5) Siegel S.: «Statistica non parametrica per le scienze del comportamento». OS Ed., Firenze, 1980;

6) Cavalli-Sforza L.: «Analisi statistica per medici e biologi». Boringhieri Ed., Torino, 1965;





Mese di ..... 19.....

PRESIDIO DI

## RENDICONTO SANITARIO MENSILE DEI MILITARI DELL'ESERCITO

PROSPETTO A. - Giornate di presenza dei militari effettivi ed aggregati (\*), durante il mese 19

ARMA SPECIALITÀ-SERVIZIO	Ufficiali	Allievi Ufficiali	Sottufficiali	Allievi Sottufficiali	Graduati	Soldati	Reclute	TOTALE dalla colonna 1 alla colonna 7
	1	2	3	4	5	6	7	
Accademie Militari . . . . .								
Sc. All. Uff. e Sottuff. di Complemento								
C. A. R. . . . .								
Fanteria								
di linea . . . . .								
Granatieri . . . . .								
Bersaglieri . . . . .								
Alpini . . . . .								
Carriati . . . . .								
Cavalleria Blindata . . . . .								
Artiglieria . . . . .								
Carabinieri . . . . .								
Genio Pionieri . . . . .								
Trasmissioni . . . . .								
Motorizzazione . . . . .								
Sanità . . . . .								
Chimici e Farmacisti . . . . .								
Cappellani Militari . . . . .								
Ippica Veterinaria . . . . .								
Maniscalchi . . . . .								
Commissariato . . . . .								
Amministrazione . . . . .								
Sussistenza . . . . .								
Giustiziu Militare . . . . .								
Maestri di Scherma . . . . .								
Reclusi . . . . .								
TOTALE . . . . .								

(\*) Si ricavano numericamente dal giornale di contabilità.

## IL COMANDANTE DEL

PROSPETTO B. - *Movimento degli ammalati (Ufficiali, sottufficiali, militari di truppa e reclute) distinti per caserma*

[illegible]

(1) Debbono essere computate tutte le giornate consumate in ospedale (col. 6) o in infermeria (col. 16) durante il solo mese, del quale si fa il rendiconto sanitario, indotto dagli ammalati (ufficiali, sottufficiali, militari di truppa e reclute) entrati in cura nel mese stesso, che da quelli entrati nei mesi precedenti.

(c) *Corpo, reparto autonomo o distaccamento (quest'ultimo con l'indicazione del corpo del quale fa parte)*

PROSPETTO C. - *Malattie dalle quali erano affetti gli individui ricoverati negli ospedali e nelle infermerie (esclusi i ricoverati negli ospedali in osservazione)*

[illegible]

[1] Non compresi i passati direttamente dall'infermeria agli ospedali. Colonna 3 del prospetto B. - [2] Colonna 8 del prospetto B.

PROSPETTO D. - *Elenco nominativo dei morti (Ufficiali, sottufficiali, militari di truppa e reclute)*

(V. 69 delle *Avvertenze*)

N. d'ordine	Compagnia	GRADO	COGNOME E NOME	DATA della morte	LUOGO dove avvenne la morte	CAUSA DELLA MORTE
1	2	3	4	5	6	7
<b>SOTTUFFICIALI, MILITARI DI TRUPPA E RECLUTE</b>						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
<b>UFFICIALI</b>						
1						
2						

## IL COMANDANTE DEL

PROSPETTO E. - *Ufficiali, sottufficiali, militari di truppa e reclute inviati in licenza di convalida inferiore ai 3 mesi*

MALATTIE CHE MOTIVARONO L'INVIO IN LICENZA <i>(Riunite nei settori fissati nelle «Classificazioni delle malattie e cause di morte»)</i>	INVIATI IN LICENZA		
	direttamente dalle direzioni degli ospedali o su loro proposta	direttamente dal corpo	TOTALE
1	2	3	4
TOTALE . . .			



## PROSPETTO F. - Ufficiali, sottufficiali, militari di truppa e reclute sottoposti a provvedimento medico-legale

PROVVEDIMENTO MEDICO-LEGALE	SOTTOPOSTI A PROVVEDIMENTO MEDICO-LEGALE		
	entro il primo mese dall'incorporamento	dopo il primo mese dall'incorporamento	TOTALE
1	2	3	4
Riformati . . . . .			
R. A. M. (Ridotta Attitudine Militare) . . . . .			
Prosciolti dalla ferma . . . . .			
Inviati in licenza di convalescenza di 3 mesi e oltre . . . . .			
TOTALE . . . . .			

**PROSPETTO G. - Riepilogo dello stato sanitario**

		Ufficiali, sottufficiali, militari di truppa e reclute
Totale delle giornate di presenza . . . . .		N. . . . .
Ricoverati negli ospedali e nelle infermerie (colonna 17 del prospetto B) . . . . .		. . . . .
Ricoverati negli ospedali e nelle infermerie per 1000 della forza al giorno (1) . . . . .		. . . . .
Morti (prospetto D)	<div style="display: inline-block; vertical-align: middle;"> <div style="font-size: 3em; vertical-align: middle; margin-right: 5px;">{</div> <div> negli ospedali militari e civili . . . . .  nell'infermeria del corpo . . . . .  fuori degli ospedali e dell'infermeria . . . . . </div> </div> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> <div style="font-size: 3em; vertical-align: middle; margin-right: 5px;">{</div> <div> presenti al corpo . . . . .  in licenza . . . . . </div> </div>	. . . . .
		. . . . .
		. . . . .
		. . . . .
Inviati in licenza di convalescenza (prospetto E) . . . . .		. . . . .
Sottoposti a provvedimento medico-legale (prospetto F) . . . . .		. . . . .

(1) Si moltiplica per 1000 il numero dei ricoverati e si divide il prodotto per il totale delle giornate di presenza.

Si ALLEGANO AL PRESENTE

N. .... schede individuali mod. SN/1 dei guariti o morti nell'infermeria (colonna 10 e 11 del prospetto B).

N. .... certificati medici di decesso dei morti fuori degli ospedali (e cioè morti nell'infermeria di corpo, presenti al corpo ma fuori dell'infermeria, in famiglia durante la licenza, trasportati cadaveri all'ospedale, ecc.: v. prospetto D).

**Informazioni sullo stato sanitario del corpo durante il mese di**

[illegible]

IL MEDICO

## IL COMANDANTE DEL

## AVVERTENZE

§ 1. — Il presente rendiconto è compilato in duplice copia per cura di ciascun comando di corpo, reparto autonomo o distaccamento col concorso dell'ufficiale medico dirigente il servizio sanitario per l'esattezza della parte tecnica.

Una copia del rendiconto è conservata presso il comando che lo compila; l'altra è inviata, non oltre i primi cinque giorni del mese successivo a quello cui si riferisce, direttamente alla direzione di sanità del corpo d'armata, cui il corpo, reparto o distaccamento fa capo per il servizio sanitario.

§ 2. — A questo rendiconto sono annesse tante schede nosologiche individuali SN/1 quanti sono i militari usciti dall'infermeria, guariti o morti (colonna 10 e 11 del prospetto B). Vi sono altresì allegati i certificati medici di decesso dei militari morti fuori degli ospedali (e cioè morti nell'infermeria di corpo, caserma, propria abitazione, durante la licenza, trasportati cadaveri all'ospedale, ecc.).

§ 3. — Per tutte le unità dei carabinieri, che sono stanziate in una stessa regione militare e che appartengono a una medesima legione, viene compilato un solo rendiconto:

dal comando legione, per la zona nel cui territorio esso ha sede;

dai comandi di gruppo (o, eventualmente dai comandi minori) in caso diverso.

Se invece in una stessa regione militare sono dislocate unità appartenenti a differenti legioni, vanno compilate, sempre dai comandi sopra indicati, distinti rendiconti, comprendenti ciascuno le unità della medesima legione.

Le legioni allievi carabinieri e le scuole allievi sottufficiali dei C.C. compilano un solo rendiconto riportando, nel prospetto A, le giornate di presenza sia dei militari in addestramento che di quelli facenti parte del quadro permanente, suddiviso secondo il grado.

§ 4. — Le accademie militari (Modena, Maddaloni, Nunziatella), le scuole uniche allievi ufficiali (Lecce, Ascoli Piceno) e sottufficiali (Spoleto) di complemento, i Reggimenti C.A.R., compilano mensilmente due distinti rendiconti. In uno riportano, nel prospetto A, le giornate di presenza dei soli militari in addestramento, nello altro le giornate di presenza dei militari facenti parte del quadro per-

manente, suddivise secondo l'arma, specialità, servizio di appartenenza e secondo il grado.

§ 5. — Le scuole di specializzazione allievi ufficiali (Cesano, Bracciano, Caserta, Sabaudia, Foligno, Firenze, ecc.) e sottufficiali (Rieti, Foligno) di complemento, i battaglioni di addestramento reclute alpini, (B.A.R.) il centro addestramento reclute truppe corazzate compilano un solo rendiconto sanitario, riportando, nel prospetto A, le giornate di presenza sia dei militari in addestramento che di quelli facenti parte del quadro permanente, suddivise secondo l'arma, specialità e servizio di appartenenza e secondo il grado.

§ 6. — Le Carceri militari preventive e gli stabilimenti militari di pena compilano due distinti rendiconti, riportando in uno le giornate dei soli militari dell'Esercito detenuti ed in altro quelle del quadro permanente.

§ 7. — I distaccamenti minori di una compagnia (o reparto corrispondente), quando si trovano nel territorio della regione militare nella quale la rispettiva compagnia ha sede, non compilano un proprio rendiconto sanitario, ma i dati ad essi relativi sono compresi in quello della compagnia.

Se invece tali distaccamenti si trovano territorialmente in una regione diversa da quella, nella quale si trova la rispettiva compagnia (come d'ordinario avviene per i distaccamenti di sanità e di sussistenza), compilano direttamente il rendiconto.

I corpi, reparti e distaccamenti, che durante il mese siano passati nel territorio di altra regione, compilano distinti rendiconti per ciascuna regione e per il tempo in essa trascorso. Nel caso di trasferimenti, sia per terra sia per mare, il movimento dei malati avuti durante il viaggio è attribuito al presidio, dal quale il corpo, reparto o distaccamento è partito.

§ 8. — Quando due o più corpi (o reparti), stanziati nella stessa caserma o nelle vicinanze, abbiano l'infermeria in comune, l'ufficiale medico dirigente l'infermeria include nel prospetto B e C del rendiconto sanitario del proprio corpo soltanto il movimento d'infermeria degli appartenenti al corpo stesso, mentre fornisce ai comandi di altri corpi, che vi ricoverarono ammalati, oltre alle schede individuali degli usciti, i dati necessari per la compilazione dei detti prospetti.

## AVVERTENZE RELATIVE AI SINGOLI PROSPETTI

§ 9. — *Prospetto A.* - In esso figurano tutte le armi, specialità e servizi attualmente previsti.

Ogni singolo comando, reparto autonomo o distaccamento suddivide le giornate di presenza dei propri militari secondo l'arma, specialità, servizio, cui i suddetti appartengono e secondo il grado.

§ 10. — *Prospetto C.* - L'ufficiale medico nel compilare questo prospetto deve tenere presente, che la classificazione delle malattie da farsi in esso deve essere sommaria e servire principalmente per ragguagliare sullo stato sanitario generale del corpo e sull'andamento delle malattie infettive, poichè la statistica nosologica dettagliata è basata esclusivamente sulle schede individuali. Perciò le colonne lasciate in bianco devono preferibilmente essere utilizzate per le malattie infettive contagiose.

§ 11. — *Prospetto D.* - Tanto nella compilazione di questo prospetto, come dei certificati medici di decesso, bisogna indicare con esattezza la malattia o la lesione, che fu causa della morte e non l'incidente terminale o il sintomo che provocò il decesso (paralisi cardiaca, collasso, coma, sincope, ecc.). Di ogni lesione o avvelenamento, cause di morte, occorre descrivere rispettivamente la lesione (tipo e regione colpita) o la sostanza velenosa, indicare il mezzo o modo (arma da fuoco, caduta, investimento da treno) col quale la

morte violenta avvenne (o fu procurata) e la causa (accidentale, per suicidio, ecc.).

Esempio: frattura del cranio da caduta dall'alto «accidentale»; avvelenamento da «barbiturici» per suicidio. Nel *prospetto D* debbono essere riportati tutti i militari morti negli ospedali militari e civili e fuori degli ospedali (e cioè morti nelle infermerie di corpo, in caserma, in famiglia durante la licenza, trasportati cadaveri all'ospedale ecc.), che erano effettivi al corpo (eccettuati però quelli che erano aggregati ad altri corpi, i quali vanno compresi nel rendiconto del corpo che li aveva in aggregazione) e quelli aggregati. Per quelli aggregati si indicherà, nella colonna «Grado», anche il corpo cui erano effettivi. Nella colonna 6 deve essere indicato il comune dove avvenne la morte, specificando altresì se questa avvenne all'ospedale (quale?) o all'infermeria di corpo, o in caserma, o durante la licenza (di quale specie?), o in altra località o circostanza. I deceduti, della cui morte si ebbe notizia in ritardo, vanno iscritti nel rendiconto del mese nel quale se ne ebbe la notizia, senza che occorra rettificare il precedente rendiconto. Al presente rendiconto sono allegati i certificati medici di decesso dei militari morti fuori degli ospedali.

§ 12. — *Prospetto F.* - Questo prospetto deve comprendere soltanto i militari per i quali sia stato preso un provvedimento medico-legale.



# OSPEDALE MILITARE DI \_\_\_\_\_

DE/4846 (ex 3114 E)

## RIASSUNTO DEL MOVIMENTO DEGLI AMMALATI NEL MESE DI \_\_\_\_\_

19\_\_

### PROSPETTO A - ENTRATI ED USCITI

		Presenti al 1° del mese	ENTRATI NELL'OSPEDALE						USCITI DALL'OSPEDALE						TRASFERITI DI REPARTO NELLO STESSO OSPEDALE (*)		Rimasti ricoverati alla fine del mese	Giornate di degenza	
			Direttamente dai corpi e dalle infermerie di corpo	Da altri luoghi di cura	TOTALE	Dimessi	Traslocati in altri luoghi di cura	Morti	TOTALE	Avuti da altri reparti	Trasferiti da altri reparti								
		U	S	A	U	S	A	U	S	A	U	S	A	U	S	A	U	S	A
Gruppo I. - Esercizio (1)	In cura per	malattie																	
		mediche ordinarie . . .																	
		infettive contagiose . . .																	
		chirurgiche . . . . .																	
		nervee e mentali . . .																	
		oftalmiche . . . . .																	
	In osservazione (dei distretti e dei corpi) per	otorinolaringoiatriche . .																	
		venereo-sifilitiche . . .																	
		cutanee . . . . .																	
		lesioni traumatiche . . . .																	
	In osservazione (dei distretti e dei corpi) per	ferite di guerra . . . . .																	
		postumi di ferite di guerra . .																	
	TOTALE (in cura) . . .																		
	In osservazione (dei distretti e dei corpi) per	accertamento tbc . . . . .																	
		malattie nervose e mentali																	
		altre malattie . . . . .																	
	TOTALE (in osservazione) . . .																		
	TOTALE del I gruppo . . .																		
Gruppo II. - Allievi degli istituti militari (1)	In cura . . . . .																		
	In osservazione per	accertamento tbc . . . . .																	
		malattie nervose e mentali																	
		altre malattie . . . . .																	
	TOTALE (in osservazione) . . .																		
	TOTALE del II gruppo . . .																		
Gruppo III. - Combattenti (1)	In cura . . . . .																		
	In osservazione per	accertamento tbc . . . . .																	
		malattie nervose e mentali																	
		altre malattie . . . . .																	
	TOTALE (in osservazione) . . .																		
	TOTALE del III gruppo . . .																		

Vedi note in seconda pagina.

Segue: PROSPETTO A - ENTRATI ED USCITI

	Presenti al 1° del mese	ENTRATI NELL'OSPEDALE			USCITI DALL'OSPEDALE				TRASFERITI DI REPARTO NELLO STESSO OSPEDALE (*)		Rimasti ricoverati alla fine del mese	Giornate di degenza	
		Direttamente dei corpi o dalle infermerie di corpo	Da altri luoghi di cura	TOTALE	Dimessi	Trasferiti in altri luoghi di cura	Morti	TOTALE	Avuti da altri reparti	Trasferiti da altri reparti			
Gruppo IV. - Militari delle altre F. A.													
In cura													
	In osservazione per	accertamento the											
		malattie nervose e mentali											
		altre malattie											
TOTALE (in osservazione)													
TOTALE del IV gruppo													
Gruppo V. - Militari in congedo													
In cura													
	In osservazione per	accertamento the											
		malattie nervose e mentali											
		altre malattie											
TOTALE (in osservazione)													
TOTALE del V gruppo													
Gruppo VI. - Recluti													
In cura													
	In osservazione per	accertamento the											
		malattie nervose e mentali											
		altre malattie											
TOTALE (in osservazione)													
TOTALE del VI gruppo													
Gruppo VII. - Non militari													
In osservazione	In cura	accertamento the											
		incurati di leva	malattie nervose e mentali										
		altre malattie											
	In osservazione	accertamento the											
		malattie nervose e mentali											
		altre malattie											
	In osservazione	accertamento the											
		malattie nervose e mentali											
		altre malattie											
	TOTALE (in osservazione)												
TOTALE del VII gruppo													
TOTALE GENERALE													

ANNOVAZIONE - Si indicano al presente a) N. schede individuali IN/1 dei militari in cura dimessi e morti (col. 5+7 del Prospetto A) compresi nel Gruppo I - II - III; b) N. schede individuali IN/2 dei militari in osservazione, dimessi (col. 5 del Prospetto A) compresi nel Gruppo I - II - III.

(a) U = Ufficiali. - (b) S = Sottufficiali. - (c) T = Truppa. - (d) R = Reclute. (\*) Per ogni singolo gruppo il totale degli avuti da altri reparti deve essere uguale al totale dei trasferiti ad altri reparti.  
 (1) Gli allievi ufficiali e sottufficiali di complemento, i graduati, debbono figurare tutti nella colonna della truppa; (2) Vi si comprendono gli allievi ufficiali delle Accademie Militari (Modena - Maddaloni) e gli allievi della scuola Militare «Fanti della Pace» figurando tutti nella colonna truppa; (3) Gli allievi carabinieri, i carabinieri graduati e gli allievi sottufficiali debbono figurare tutti nella colonna truppa; (4) Vi si comprendono Marina, Aeronautica, Corpo Guardia di Finanza, Corpo Guardia di P. S., Corpo guardia Forestale, Corpo Vigili del Fuoco, Agenti di Custodia; (5) Dei soli reclusi militari, esclusi quindi i detenuti nelle carceri militari preventive (i «non» compresi nel Gruppo I - II - III); (6) Nella voce «Subdono Attitudinale» si comprendono i giovani della subdono attitudinale e quelli delle preliezioni alle armi (reclute non incorporate).



QUADRO A. — Provvedimenti medico-legali presi a carico dei militari dimessi dai reparti di cura (Col. 5 del gruppo I - II - III del Prospetto A del Mod. 7) durante il mese di .....

PROVVEDIMENTI MEDICO-LEGALI	GIUDICATI DAI REPARTI DI CURA (1)					GIUDICATI DALLA C. M. O. DOPO CURA (2)					Ufficiali giudicati dalla C.M.O. senza cura (*) (3)	TOTALE GENERALE (1+2+3)
	Ufficiali	Sottufficiali	Truppa	Reclute	TOTALE	Ufficiali	Sottufficiali	Truppa	Reclute	TOTALE		
Gruppo I - Esenti	Idonei . . . . .											
	Lic. conv. inf. tre mesi . . . . .											
	Lic. conv. tre mesi e oltre . . . . .											
	Prosciolti dalla ferma . . . . .											
	R. A. M. (Ridotta Att. Mil.) . . . . .											
	Riformati . . . . .											
	Non definiti . . . . .											
	TOTALE del I gruppo . . . . .											
Gruppo II - Affetti dagli infetti	Idonei . . . . .											
	Lic. conv. inf. tre mesi . . . . .											
	Lic. conv. tre mesi e oltre . . . . .											
	R. A. M. (Ridotta Att. Mil.) . . . . .											
	Riformati . . . . .											
	Non definiti . . . . .											
	TOTALE del II gruppo . . . . .											
Gruppo III - Convalescenti	Idonei . . . . .											
	Lic. conv. inf. tre mesi . . . . .											
	Lic. conv. tre mesi e oltre . . . . .											
	Prosciolti dalla ferma . . . . .											
	R. A. M. (Ridotta Att. Mil.) . . . . .											
	Riformati . . . . .											
	Non definiti . . . . .											
	TOTALE del III gruppo . . . . .											

(\*) Ufficiali dimessi dai reparti di cura ove sono stati ricoverati NON PER CURA ma a disposizione della C. M. O.

QUADRO B. — Provvedimenti medico-legali presi a carico dei militari dimessi dal reparto osservazione (col. 5 del Gruppo I - II - III del Prospetto A del Mod. 7) durante il mese di .....

PROVVEDIMENTI MEDICO-LEGALI	GIUDICATI DAL REPARTO OSSERVAZIONE (1)				GIUDICATI DALLA C. M. O. (2)				TOTALE GENERALE (1+2+3)
	Sottufficiali	Truppa	Reclute	TOTALE	Sottufficiali	Truppa	Reclute	TOTALE	
Gruppo I - Esenti	Idonei . . . . .								
	Lic. conv. inf. tre mesi . . . . .								
	Lic. conv. tre mesi e oltre . . . . .								
	Prosciolti dalla ferma . . . . .								
	R. A. M. (Ridotta Att. Mil.) . . . . .								
	Riformati . . . . .								
	Non definiti . . . . .								
	TOTALE del I gruppo . . . . .								
Gruppo II - Affetti dagli infetti	Idonei . . . . .								
	Lic. conv. inf. tre mesi . . . . .								
	Lic. conv. tre mesi e oltre . . . . .								
	R. A. M. (Ridotta Att. Mil.) . . . . .								
	Riformati . . . . .								
	Non definiti . . . . .								
	TOTALE del II gruppo . . . . .								
Gruppo III - Convalescenti	Idonei . . . . .								
	Lic. conv. inf. tre mesi . . . . .								
	Lic. conv. tre mesi e oltre . . . . .								
	Prosciolti dalla ferma . . . . .								
	R. A. M. (Ridotta Att. Mil.) . . . . .								
	Riformati . . . . .								
	Non definiti . . . . .								
	TOTALE del III gruppo . . . . .								

QUADRO C. — Provvedimenti medico-legali presi a carico dei NON MILITARI dimessi dal reparto osservazione (Col. 5 del Gruppo VII del Prospetto A del Mod. 7) durante il mese di .....

PROVVEDIMENTI MEDICO-LEGALI	Inscritti di leva (1)	Selezione attitudinale (2) (a)	Parenti inscritti di leva (3)
Idonei . . . . .			
Non idonei (b) . . . . .			
Rivedibili . . . . .			
Temporaneamente non idonei per gg. . . . .			
Temporaneamente non idonei e da collocarsi in congedo illimitato provvisorio . . . . .			
R. A. M. . . . .			
Riformati . . . . .			
TOTALE . . . . .			

(a) Vi si comprendono i Giovani della Selezione Attitudinale e della proclama alla armi.

(b) Tale giudizio riguarda i Parenti degli inscritti di Leva.

PROSPETTO B. — Malattie infettive e a tipo epidemico-contagioso constatate in qualsiasi individuo ricoverato (militare dell'Esercito e di altre forze armate — in servizio o non — non militare), purchè non siano state già denunciate da altro ospedale (V. § 4 delle Avvertenze).

MALATTIE	NUMERO DEI RICOVERATI			
	Militari del- l'Esercito in servizio	Militari delle altre F.A. in servizio	Militari in congedo non mili- tari, ecc.	TOTALE
Vaiuolo o vaiuoloide . . . . .				
Varicella . . . . .				
Scarlatina . . . . .				
Morbillo . . . . .				
Febbre tifoide . . . . .				
Paratifo A . . . . .				
Paratifo B . . . . .				
Disenteria bacillare . . . . .				
Disenteria amebica . . . . .				
Colera . . . . .				
Dermotifo . . . . .				
Peste bubbonica . . . . .				
Meningite cerebro-spinale epidemica . . . . .				
Tubercolosi polmonare . . . . .				
Difterite . . . . .				
Influenza . . . . .				
Carbonchio . . . . .				
<i>A riportarsi . . . . .</i>				

MALATTIE	NUMERO DEI RICOVERATI			
	Militari del- l'Esercito in servizio	Militari delle altre F.A. in servizio	Militari in congedo non mili- tari, ecc.	TOTALE
<i>Riparto . . . . .</i>				
Morva . . . . .				
Parotite . . . . .				
Malaria primitiva . . . . .				
Malaria recidiva . . . . .				
Spirochetosi ittero-emorragica . . . . .				
Erisipela . . . . .				
Tetano . . . . .				
Gangrena gassosa . . . . .				
Trascoma . . . . .				
Sifilide (manifestazioni primarie) . . . . .				
Sifilide (manifestazioni secondarie o terziarie) . . . . .				
Ulcera venerica . . . . .				
Blenorragia . . . . .				
Scabbia . . . . .				
<i>TOTALE . . . . .</i>				

PROSPETTO C. — Elenco nominativo dei morti (V. § 5 delle *Avvertenze*).

[illegible]

## A V V E R T E N Z E

- 1 - Il presente riepilogo è compilato sulla base dei prospetti giornalieri Mod. 2097 delle direzioni degli ospedali, nei primi 5 giorni di ciascuna mese per il movimento degli ammalati curati nel mese precedente.
- 2 - Il riepilogo è trasmesso dalle direzioni degli ospedali militari alla rispettiva direzione di sanità dal comando militare territoriale. Questa, dopo averne controllata l'esatta compilazione e di avere a sua volta, con i dati in esso contenuti, riempiti i prospetti relativi al movimento di ospedale della statistica sanitaria Mod. 3, lo allega a questo stesso modulo. Una copia di ciascun riepilogo viene trasmessa nei primi 5 giorni del mese (ospedali militari) e del trimestre (ospedali civili) direttamente dalle direzioni degli ospedali al Ministero. Tale copia non deve contenere alcuna allegata.
- 3 - A questo riepilogo sono annesse tante schede individuali SN/I quanti sono i militari, entrati in cura e dimessi e morti (Col 5+7 del Prospetto A) e quanti sono quelli entrati in osservazione e dimessi (col. 5 delle stesse prospettive). Le schede vanno suddivise in: Cure - Cure con giudizio delle C.M.O. - Osservazione - C.M.O. senza cura  
Vi sono altresì annessi altrettanti certificati medici di decesso quanti sono i militari entrati in cura o in osservazione e morti.
- 4 - Nel prospetto B debbono essere denunciati tutti i casi di malattie infettive riscontrati per la prima volta in ospedale. Per congruenza vi debbono figurare non soltanto i casi verificatisi nei militari (ufficiali, sottufficiali, truppe e reclute) dell'Esercito in servizio, ma anche quelli constatati nei militari delle altre forze armate in servizio e nei militari in congedo, ma non militari ex. Non vi debbono essere compresi quelli ricoverati da altri ospedali con diagnosi delle stesse malattie infettive, ma soltanto quelli provenienti da altri reparti con differenti diagnosi, quelli entrati direttamente per la stessa malattia infettiva e quelli ricoverati in altri reparti dello stesso ospedale per altre malattie e poi colpiti da morbo infettivo.  
Nelle linee lasciate in bianco saranno segnate le malattie infettive non elencate nel prospetto, qualora si verificassero.

- 5 - Nel prospetto C essere inseriti prima i militari dell'Esercito, quindi, separandoli dai precedenti con una linea orizzontale, tutti gli altri.
- 6 - Nelle spazie riservate alle annotazioni saranno date tutte quelle informazioni che si credessero opportune sui risultati statistici più salienti, sull'eventuale predominanza di malattie epidemiche, sui traumi più gravi, ecc.
- 7 - Nei primi 10 giorni successivi alla fine di ogni trimestre le direzioni degli ospedali militari compilano uno speciale Mod. 7 complessivo per tutti gli ospedali civili dislocati nei territori in base ai dati contenuti nel Mod. 605 (Rendiconto delle somme dovute per i militari ricoverati negli ospedali civili), nelle schede individuali Mod. SN/1 e nei certificati medici di decesso, che si trovano annesi agli stessi Mod. 605.  
In queste occasioni si controllerà, se le indicazioni tutte richieste nei detti documenti individuali sono complete ed esatte, se la diagnosi appostata vi ricorda col numero corrispondente della « Classificazione delle malattie » cause di morte », se infine il numero totale dei documenti individuali trasmessi, concorda esattamente col totale degli nati e rispettivamente dei morti indicato sui detti Mod. 605.  
Nelle spazie riservate alle annotazioni si indicherà il movimento dei militari malati in ciascun ospedale civile e in ciascun mese.
- 8 - Il mod. 7 trimestrale degli ospedali civili è trasmesso alla direzione di sanità insieme con quelli mensili relativi all'ultimo mese del trimestre, corredate dalle relative schede SN/1 e dai certificati medici di decesso.
- 9 - Alla fine di ogni anno le direzioni degli ospedali compilano un Mod. 7 riepilogativo dei dodici mesi.  
Nello spazio per le annotazioni si riassumeranno le informazioni generali, che si credessero opportune specialmente sulle epidemie verificatesi durante l'anno. Lo specchio annuale è trasmesso alla direzione di sanità insieme con quello del mese di dicembre.
- 10 - Le direzioni degli ospedali compilano pure annualmente con le norme indicate nel paragrafo precedente un riepilogativo dei quattro Mod. 7 trimestrali relativi agli ospedali civili, indicando nello spazio per le annotazioni il movimento annuale dei militari in ciascun ospedale civile.

## ANNOTAZIONI



# STATISTICA SANITARIA MENSILE

del Comando Militare Territoriale della .....

Mese di ..... 19 .....

PROSPETTO A - Giornate di presenza dei militari dell'Esercito durante il mese.

ARMA SPECIALITÀ-SERVIZIO	Ufficiali	Allievi Ufficiali	Sottufficiali	Allievi Sottufficiali	Graduati	Soldati	Reclute	TOTALE (dalla col. 1 alla col. 7)
	1	2	3	4	5	6	7	
Accademie Militari . . . . .								
Sc. All. Uff. e Sott.li di Compl.								
C. A. R. . . . .								
Di linea . . . . .								
Granatieri . . . . .								
Fanteria { Bersaglieri . . . . .								
Alpini . . . . .								
Carristi . . . . .								
Cavalleria Blindata . . . . .								
Artiglieria . . . . .								
Carabinieri . . . . .								
Genio Pionieri . . . . .								
Trasmissioni . . . . .								
Servizio Automobilistico . . . . .								
Servizio Sanitario . . . . .								
Servizio Veterinario . . . . .								
Servizio di Comm.to. . . . .								
Servizio di Amm.ne . . . . .								
Reclusi . . . . .								
TOTALE . . . . .								

**PROSPETTO B - Movimento degli ammalati (ufficiali, sottufficiali, militari di truppa**

[illegible]

*Da riportarsi . . .*

(1) Dai prospetti A dei rendiconti mod. 1. — (2) Non compresi i passati dalle infermerie agli ospedali. — Colonna 3 dei prospetti B dei rendiconti mod. 1. — (6) Colonna 6 dei prospetti B dei rendiconti mod. 1. — (7) Colonna 16 dei prospetti B dei rendiconti mod. 1. — (8) Colonna 12 dei prospetti B dei rendiconti



62

62

62

**TOTALE . . .**

(1) Dai prospetti A dei rendiconti mod. 1. — (2) Non compresi i passati dalle infermerie agli ospedali. — Colonna 3 dei prospetti B dei rendiconti mod. 1. — (6) Colonna 6 dei prospetti B dei rendiconti mod. 1. — (7) Colonna 16 dei prospetti B dei rendiconti mod. 1. — (8) Colonna 12 dei prospetti B dei rendiconti





**PROSPETTO C - Elenco nominativo dei morti dei reparti dislocati nella regione**  
(dai prospetti D dei rendiconti mod. 1 - V. § 5 Avv.)

N. d'or- dine	CORPO	GRADO	CASATO E NOME	DATA della morte	LUOGO dove avvenne la morte (1)	CAUSA DELLA MORTE
<b>SOTTUFFICIALI, MILITARI DI TRUPPA, RECLUTE</b>						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
<b>UFFICIALI</b>						
1						
2						

(1) Indicare il comune, dove avvenne la morte, specificando altresì se all'ospedale (quale?), o all'infermeria del corpo, o in caserma, o durante la licenza (di quale specie?), o in altra località o circostanza.

PROSPETTO D - Ufficiali, sottufficiali, militari di truppa, reclute inviati in licenza di convalescenza inferiore a tre mesi (dai prospetti E dei rendiconti mod. 1)

[illegible]

**PROSPETTO E - Ufficiali, sottufficiali, militari di truppa e reclute sottoposti a provvedimento medico-legale**  
(dai prospetti F dei rendiconti mod. 1)

PROVVEDIMENTO MEDICO-LEGALE	SOTTOPOSTI A PROVVEDIMENTO MEDICO-LEGALE		
	Entro il primo mese dall'incorporamento	Dopo il primo mese dall'incorporamento	TOTALE
Riformati . . . . .			
R. A. M. (Ridotta Att. Mil.) . . . . .			
Prosciolti dalla ferma . . . . .			
Inviati in licenza di convalescenza di tre mesi e oltre . . . . .			
TOTALE . . . . .			





PROSPETTO I - Movimento degli ufficiali, sottufficiali, militari di truppa e reclute delle

[illegible]



altre forze armate e dei non militari negli ospedali militari (dai prospetti A dei mod. 7)

[illegible]

PROSPETTO L - Ufficiali, sottufficiali, militari di truppa e reclute dell'Esercito, allievi degli istituti,  
(dai prospetti A dei mod. 7 -

[illegible]

PROSPETTO M - " Trimestrale,, Movimento dei ricoverati (ufficiali, sottufficiali, militari  
(dai prospetti A dei mod. 7 trime

[illegible]

**Annotazioni**



carabinieri entrati direttamente negli ospedali militari distinti secondo le cause del ricovero  
Gruppo I-II-III - colonna 2)

[illegible]

di truppa e reclute dell'Esercito, allievi degli istituti, carabinieri) negli ospedali civili strali per gli ospedali civili)

[illegible]

# AVVERTENZE

1 - Il presente modulo è compilato in triplice copia nei primi giorni di ciascun mese dalla direzione di sanità di ciascun comando militare territoriale, mediante il riepilogo dei dati dei rendiconti sanitari mensili (Mod. 1), compilati dai comandi di corpo, reparto o distaccamento, e del riassunto (Mod. 7) compilati dalle direzioni degli ospedali militari dipendenti.

2 - Una copia è trasmessa al comando del territorio: una al Ministero della Difesa-Esercito (direzioni generali di sanità militare); la terza è trattata presso la direzione di sanità, affinché sia sempre in grado di ben conoscere lo stato sanitario della truppa e di riferirne ogni volta che ne sia richiesta.

3 - Nel prospetto A sono riepilogate le giornate di presenza di tutti i militari dell'Esercito dei corpi, reparti autonomi o distaccamenti, dislocati nel territorio della regione durante il mese. Per l'esatta compilazione di esso valgono le seguenti norme:

— le giornate di presenza dei militari in addestramento, appartenenti alle accademie (Modena, Maddaloni, scuola militare «Nunziatella») alle scuole allievi ufficiali (Lecce, Ascoli Piceno) e sottufficiali (Spoleto) di complemento, ai reggimenti C.A.R. vanno segnate rispettivamente in corrispondenza delle accademie, delle scuole, del C.A.R., facendo figurare nella colonna 2 gli allievi ufficiali delle accademie e delle scuole di Ascoli Piceno e Lecce, nella colonna 6 gli allievi arruolati della scuola militare «Nunziatella», nella colonna 4 gli allievi sottufficiali della scuola di Spoleto, nella colonna 7 le reclute.

Esempio: le giornate di presenza degli allievi della scuola allievi ufficiali di Lecce vanno riportate in corrispondenza della voce scuola allievi ufficiali e sottufficiali di complemento, nella colonna 2 (allievi ufficiali);

— le giornate di presenza dei militari facenti parte del quadro permanente degli Enti militari predetti, vanno suddivise secondo l'arma, specialità, servizio di appartenenza e secondo il grado.

Esempio: le giornate di presenza degli ufficiali degli Alpini facenti parte del quadro permanente della accademia di Modena, vanno riportate in corrispondenza della voce «Fanteria Alpini» e nella colonna 1 (ufficiali);

— le giornate di presenza dei militari, sia quelli in addestramento che quelli del quadro permanente, appartenenti alle scuole di specializzazione allievi ufficiali (Cesano, Bracciano, Caserta, Sabaudia, Foligno, Firenze, ecc.) e sottufficiali (Rieti, Foligno) di complemento, alle legioni allievi C.C., alle scuole allievi sottufficiali del C.C., al big. di addestramento reclute alpini, al centro addestramento truppe corazzate vanno suddivise secondo l'arma, specialità, servizio di appartenenza e secondo il grado. Es.: le giornate di presenza delle reclute di un battaglione di addestramento reclute alpini vanno segnate in corrispondenza della «Fanteria Alpini» nella colonna 9;

— le giornate di presenza del personale di governo in servizio presso le Carceri militari preventive e Stabilimenti militari di pena, vanno raggruppate secondo l'arma, specialità o servizio di appartenenza e secondo il grado.

— le giornate di presenza dei militari dell'Esercito detenuti nelle Carceri militari preventive vanno raggruppate secondo l'arma, specialità e servizio di appartenenza e secondo il grado, mentre quelle dei detenuti negli Stabilimenti di pena vanno raggruppate in corrispondenza della voce «Reclusi».

Nell'artiglieria comprendere le varie specialità (campagna, montagna, pesante, pesante campale, contraerea leggera, contraerea pesante, corazzata).

Nel servizio sanitario vanno compresi gli ufficiali chimici farmacisti e quelli del servizio di assistenza spirituale. Nel servizio di commissariato vanno compresi i militari di sussistenza. Nella fanteria di linea vanno compresi gli ufficiali della giustizia militare e gli ufficiali maestri di scherma. Nel genio pionieri riunire le varie specialità (pionieri, pionieri d'arresto, minatori, pontieri, ferrovieri, idrici, mascheratori, elettricisti, telegrafisti, fotoelettrici, antincendi).

4 - Il prospetto B, da compilarsi per gli ufficiali, sottufficiali, militari di truppa e reclute, si ottiene desumendo i dati dai prospetti A, B, C e G dei rendiconti Mod. 1.

5 - Il prospetto C è compilato, desumendo i dati dai prospetti D dei rendiconti Mod. 1. Esso perciò deve comprendere soltanto gli ufficiali, sottufficiali, militari di truppa e reclute appartenenti ai corpi e reparti della regione.

Nel compilarlo si avrà cura di controllare:

a) se qualche morto sia stato per errore compreso contemporaneamente nel rendiconto di due diversi corpi, errore possibile specialmente per i deceduti lontano dalla sede del corpo;

b) se, specialmente in caso di morti repentine per lesione traumatiche, ecc. siano stati compilati due certificati medici di decesso e cioè un certificato medico di decesso dal corpo cui il defunto apparteneva ed un altro (per errore) dall'ospedale che lo abbia ricevuto cadavere mediante confronto dal prospetto D del rendiconto mod. 1 con prospetto C del riassunto mod. 7; o se, al contrario negli stessi casi sia stata omessa la compilazione del certificato medico di decesso;

c) se qualcuno appartenente a reparto dislocato nella regione e morto in uno stabilimento sanitario della regione stessa sia stato omesso nel mod. 1 o nel mod. 7;

d) se per tutti i militari morti negli ospedali civili, già registrati nel mod. 3 del trimestre, sia stato compilato il certificato medico di decesso;

e) se per tutti i militari morti fuori dei luoghi di cura, già segnalati durante il mese dai corpi, sia stato compilato il certificato medico di decesso;

f) se il numero totale degli individui deceduti fuori degli ospedali, indicato nel prospetto C, corrisponda esattamente al numero dei certificati medici di decesso allegati.

6 - I prospetti D ed E si ottengono, riepilogando i dati dei prospetti E ed F dei rendiconti mod. 1.

7 - Il prospetto G e i seguenti riassumono il movimento degli ospedali militari e civili dislocati nella regione, quale risulta dai riassunti mod. 7 trasmessi dagli ospedali.

I prospetti G, H, I e L riguardano gli stabilimenti sanitari militari e sono compilati ogni mese.

Il prospetto M riguarda gli ospedali civili ed è compilato soltanto nei moduli di marzo, giugno, settembre e dicembre. Nei prospetti H e L si comprendono soltanto i militari dell'Esercito, gli allievi degli istituti, i carabinieri (in cura e in osservazione), mentre nel prospetto I si comprendono tutti gli altri ricoverati.

I dati del prospetto G sono desunti dai prospetti B del mod. 7; quelli per i prospetti H, I ed L dai prospetti A degli stessi moduli.

Finalmente i dati per il prospetto trimestrale M sono desunti dai prospetti A dei riassunti mod. 7 trimestrali per gli ospedali civili.

8 - Nello spazio riservato alle annotazioni il direttore di sanità dà le opportune informazioni sui fatti più importanti messi in rilievo dai dati statistici dei vari prospetti e specialmente sulla diffusione delle malattie epidemiche contagiose.

9 - Ciascuna statistica Mod. 3 deve comprendere:

a) Tutti i riassunti mod. 7 degli ospedali militari della regione con annesse tante schede nosologiche individuali SN/1, quanti sono i militari in cura od in osservazione dimessi o morti e tanti certificati medici di decesso quanti sono i militari morti.

Al riassunti mod. 7 del mese di dicembre di ogni anno verranno uniti anche i mod. 7 riassuntivi annuali.

b) Tutti i rendiconti sanitari mensili (Mod. 1) dei corpi dislocati nella regione con annesse tante schede nosologiche individuali SN/1 quanti sono i militari usciti guariti o morti dalle infermerie e tanti certificati medici di decesso quanti sono i militari appartenenti ai corpi e reparti del territorio, morti fuori dei luoghi di cura.

10 - Le statistiche mod. 3 dei mesi di marzo, giugno, settembre e dicembre debbono comprendere i riassunti mod. 7 degli ospedali civili con annesse schede nosologiche individuali SN/1 dei militari dimessi o morti e certificati medici di decesso dei morti durante il trimestre.

Prima di inoltrare al Ministero la statistica Mod. 3, assicurarsi che le schede nosologiche:

— siano state scritte a penna in modo chiaro;

— non presentino omissioni di dati e portino l'esatto numero nosologico relativo alla malattia o lesione;

— per ogni ospedale siano distinte in: Cura-Cura con giudizio della C.M.O. - Osservazione - C.M.O. senza cura;

— corrispondono esattamente, come numero, quelle dei militari dimessi durante il mese, dalle infermerie al totale della colonna 13 del prospetto B, quelle dei dimessi dai reparti di cura degli ospedali militari, ai totali delle colonne 5 + 7 del prospetto H, dal reparto osservazione, ai totali delle colonne 10 + 11 dello stesso prospetto.



NOTIFICAZIONE DI MALATTIA INFETTIVA (a)

(timbro lineare dell'Ente)

Alla USL \_\_\_\_/\_\_\_\_ - Servizio di Igiene Pubblica  
 Alla Direzione Generale della Sanita' Militare  
 Alla \_\_\_\_\_ (b)  
 Al \_\_\_\_\_ (b)

<input type="checkbox"/> 0 2 3 - BRUCELLOSI	<input type="checkbox"/> 0 3 6 0 MENINGITE MENINGOC.	<input type="checkbox"/> 0 5 6 - ROSOLIA
<input type="checkbox"/> 0 7 0 1 EPATITE A	<input type="checkbox"/> 0 4 7 9 MENINGITE ENCEFALITE VIRALE	<input type="checkbox"/> 0 0 3 - SALMONELLOSI NON TIFOIDEA
<input type="checkbox"/> 0 7 0 3 EPATITE B	<input type="checkbox"/> 0 7 5 - MONONUCL. INFETTIVA	<input type="checkbox"/> 1 3 3 0 SCABBIA
<input type="checkbox"/> 0 7 0 9 EPATITE NANB	<input type="checkbox"/> 0 5 5 - MORBILLO	<input type="checkbox"/> 0 1 1 - TUBERCOLOSI POLMONARE
<input type="checkbox"/> 0 7 0 - EPATITE NON SPECIFICATA	<input type="checkbox"/> 0 7 2 - PAROTITE	<input type="checkbox"/> 0 5 2 - VARICELLA
<input type="checkbox"/> 0 0 2 0 FEBBRE TIFOIDE	<input type="checkbox"/> 1 3 2 - PEDICULOSI	<input type="checkbox"/> _____

CRITERI

DIAGNOSTICI: (1) CLINICO (2) COLTURALE (3) ES.DIRETTO  
 (c) (4) SIEROLOGICO (5) RADIOLOGICO (6) ALTRO \_\_\_\_\_

COGNOME e NOME \_\_\_\_\_ nato il \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Residenza: Via \_\_\_\_\_ n° \_\_\_\_\_  
 Comune \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_

( ) Truppa ( ) Esercito ( ) Aeronautica Alle armi dal \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 ( ) Sottufficiale ( ) Marina ( ) Carabinieri  
 ( ) Ufficiale  
 Ente appartenenza \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_ (d): \_\_\_\_\_

Esordio clinico: Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Comune \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_  
 Ricovero Osp.: ( ) No ( ) Si Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Presso: \_\_\_\_\_  
 Luogo presunto del contagio (e): Comune \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_  
 Eventuale vaccinazione per malattia: ( ) No ( ) Si Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data della notifica: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ L'UFFICIALE MEDICO  
 Recapito Telefonico: \_\_\_\_\_ (timbro e Firma)

# NORME PER LA COMPILAZIONE

- (a) Compilare la scheda in ogni sua parte e barrare le caselle delle risposte prestampate
- (b) Indirizzare la terza copia della notifica alla Direzione di Sanita' della Regione Militare/Dip.to M.M./Regione Area competente per F.A. e la quarta copia all'Ente di appartenenza del militare ammalato.
- (c) Barrare i codici relativi ai criteri diagnostici utilizzati. Per la conferma diagnostica delle malattie riportate in tabella sono necessari i corrispondenti criteri.

TABELLA 1 - RIFERIMENTO PER I CRITERI DIAGNOSTICI

MALATTIA	(1)	(2)	(3)	(4)	NOTE
BRUCELLOSI	*			*	
EPATITE A	*			*	IgM anti-HAV
EPATITE B	*			*	HBsAg e/o IgM anti HBc
EPATITE NANB	*			*	Sierologia negativa (1)
FEBBRE TIPOIDE	*			*	
MENING./ENCEF. VIR.	*			*	Es. liquor compatibile
MENING. MENINGOCOC.	*		*		
MONONUCLEOSI INFET.	*			*	
SALMONEL. NON TIF.	*	*			

(1) si intende negativa per le forme acute di epatite virale A e B e da CMV e EBV.

- (d) Utilizzare le sigle riportate nella successiva tabella:

REGIONE / DIP.TO M.M.	SIGLA
REGIONE MILITARE NORD OVEST	RMNO
NORD EST	RMNE
TOSCO EMILIANA	RMTE
CENTRALE	RMCE
MERIDIONALE	RMME
SICILIA	RMSI
SARDEGNA	RMSA
MARIDIPART LA SPEZIA	MMSP
ANCONA	MMAN
NAPOLI	MMNA
TARANTO	MMTA
MESSINA	MMME
LA MADDALENA	MMLM
REGIONE AEREA PRIMA	AM01
SECONDA	AM02
TERZA	AM03

- (e) Compilare solo se diverso dal comune di esordio della malattia



(timbro lineare dell'Ente)

SCHEDA DI NOTIFICA DI MALATTIA INFETTIVA - CLASSE III

MALARIA

DATI IDENTIFICATIVI DEL PAZIENTE

Cognome e Nome: \_\_\_\_\_ Et  (anni): \_\_\_\_\_ Grado: \_\_\_\_\_  
 Nato a: \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_ Residente a: \_\_\_\_\_ in: \_\_\_\_\_  
 Ente di appartenenza attuale: \_\_\_\_\_ Forza Armata: ☐ E.I. ☐ M.M. ☐ A.M.  
 Nazione in cui si svolge/si   svolto il servizio: \_\_\_\_\_ Localit : \_\_\_\_\_

DATI ANAMNESTICI E CLINICI

Data di arrivo in zona endemica: \_\_\_\_\_ Data del rimpatrio: \_\_\_\_\_  
 Data di inizio della sintomatologia \_\_\_\_\_ Data del ricovero: \_\_\_\_\_  
 Ente sanitario di ricovero: \_\_\_\_\_ Data diagnosi emoscopica: \_\_\_\_\_  
 Plasmodio identificato: ☐ falciparum ☐ vivax ☐ malariae ☐ ovale ☐ non identificato  
 Trasferito presso: \_\_\_\_\_ in data \_\_\_\_\_  
 Terapia effettuata: \_\_\_\_\_  
 Eventuale farmacoresistenza a: \_\_\_\_\_ Esito clinico: \_\_\_\_\_ in data \_\_\_\_\_

DATI RELATIVI ALLA PROFILASSI ANTIMALARICA

Durante la permanenza in zona endemica, ha eseguito regolarmente la chemioprolissi? ☐ NO ☐ SI  
 se SI, precisare i farmaci utilizzati: ☐ cloroquina ☐ proguanile ☐ meflochina ☐ altro: \_\_\_\_\_

In caso di profilassi irregolarmente effettuata o non eseguita, precisare il motivo:

☐ insorgenza di effetti collaterali (specificare): \_\_\_\_\_  
☐ dimenticanza ☐ indisponibilit  di farmaci ☐ altro (specificare): \_\_\_\_\_

Uso delle zanzariere: ☐ sistematico ☐ saltuario ☐ assente  
 Uso repellenti cutanei: ☐ sistematico ☐ saltuario ☐ assente  
 Uso insetticidi negli alloggi: ☐ sistematico ☐ saltuario ☐ assente

... rimpatrio, ha continuato regolarmente la chemioprolissi per almeno 4 settimane? ☐ SI ☐ NO

Data di compilazione: \_\_\_\_\_

Recapito telefonico: \_\_\_\_\_

(timbro e firma dell'Ufficiale medico)

AVVERTENZE PER LA COMPILAZIONE SUL RETRO

#### AVVERTENZE PER LA COMPILAZIONE

1. La presente scheda di segnalazione va utilizzata esclusivamente per la notifica obbligatoria, disposta dalle vigenti disposizioni, dei casi di malaria verificatisi sia in Italia che all'estero. Essa pertanto sostituisce a tutti gli effetti sia il vigente modello DP 4240 (Notificazione di malattia infettiva), istituito con circolare prot. 319/MS-2 datata 2 maggio 1991 della Direzione Generale della Sanità Militare, che il mod. 15 del Ministero della Sanità.
2. Qualora la scheda si riferisca ad un caso di malaria insorto sul territorio nazionale, la scheda, compilata in ogni sua parte, va trasmessa, secondo le disposizioni vigenti, ai seguenti Enti:
  - alla U.S.L. competente per territorio; a tale copia della scheda deve essere allegato un vetrino con lo striscio di sangue utilizzato per la diagnosi del caso di malaria;
  - alla Direzione Generale della Sanità Militare;
  - alla Direzione di Sanità di Regione Militare/Dipartimento Marittimo/Regione Aerea;
  - all'Ente di appartenenza del malato.
3. Qualora il caso di malaria si sia verificato all'estero, nel quadro di una missione internazionale, la scheda deve essere trasmessa con la massima celerità (via fax), al Comando del Corpo di Sanità dell'Esercito/Ispettorato di Sanità della Marina/Ispettorato di Sanità dell'Aeronautica, a seconda della F.A. di appartenenza del militare. A tale Ente deve inoltre essere inviato anche un vetrino con lo striscio di sangue utilizzato per la diagnosi della malaria.
4. Prima di procedere alla compilazione della scheda, è necessario che il paziente sia informato che tutte le notizie riferite e trascritte sulla scheda verranno utilizzate a soli fini epidemiologici e che comunque non comportano implicazioni di carattere disciplinare o medico-legale, ivi incluse quelle relative all'effettiva adozione delle misure profilattiche raccomandate nelle zone di endemia malarica.



Appendice n. 6

N. 2134 del Catal.  
(R. 1961)

(1)

Specchio numerico dei casi di malattie infettive  
verificatesi nel territorio <sup>(2)</sup>

durante <sup>(3)</sup> 19

N. di prot. li 19

Indirizzo :

Che si trasmette a senso delle rigenti disposizioni.

(4)

(1) Direzione od Ufficio di Sanità.

(2) Nazionale o della Regione Militare.

(3) Decade - mese - trimestre.

(4) Il Direttore o Capo Ufficio di Sanità.





.....  
(timbro lineare dell'Ente)

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI CASO DI NEVRASSITE INFETTIVA

=====

Cognome e Nome: .....

Età (anni compiuti): ..... Alle armi dal: .....

☐ Esercito ☐ Marina ☐ Aeronautica

☐ Militare di leva ☐ Sottufficiale ☐ Ufficiale

Ente di incorporamento: .....

Vaccinaz. antimeningococcica: ☐ no ☐ sì, in data .....

Vaccino utilizzato: ☐ bivalente ☐ tetravalente

Ente di appartenenza (attuale): .....

=====

Data di esordio della sintomatologia : .....

Diagnosi iniziale: .....

Caratteristiche del liquor : ☐ limpido ☐ torbido

Esito esame microscopico: .....

Esito esame colturale liquor/sangue: ☐ negativo ☐ positivo per:

☐ meningococco ☐ pneumococco ☐ emofilo ☐ .....

Sierogruppo meningococcico: ☐ non determinato ☐ determinato

☐ A ☐ B ☐ C ☐ Y ☐ W135 ☐ .....

Esito di eventuali altri accertamenti: .....

Diagnosi definitiva: .....

Esito clinico: .....

=====

Data: .....

L'UFFICIALE MEDICO

Ricevuto telefonico: ....

(timbro e firma)

=====

## QUESTIONARIO SANITARIO INDIVIDUALE PER RIMPATRIO DA MISSIONI ESTERE

## Sezione Anagrafica

Grado: ..... Nome: ..... Cognome: ..... Et : .....

REPARTO DI APPARTENENZA: ..... NOME OPERAZIONE: .....

## Notizie relative all'impiego

DATA PARTENZA: ..... DATA RIENTRO: .....

SEDE DEL REPARTO(1) ! PERMANENZA IN GIORNI ! ALLOGGIAMENTO(2) ! MANSIONE SVOLTA(3)

1.....!.....! &lt;T&gt; &lt;B&gt; &lt;M&gt; !.....

2.....!.....! &lt;T&gt; &lt;B&gt; &lt;M&gt; !.....

3.....!.....! &lt;T&gt; &lt;B&gt; &lt;M&gt; !.....

(1) Zona/Citt /Villaggio

Barrare la casella che identifica l'alloggiamento:

(2) &lt;T&gt;=tenda, &lt;B&gt;=accantonamento in baracche, &lt;M&gt;=edificio in muratura

(3) Precisare l'incarico espletato durante il servizio

## Notizie anamnestiche relative alla permanenza

Si sono verificati durante la permanenza all'estero alcuni dei seguenti disturbi?  
 Rispondere alle domande barrando le caselle corrispondenti

DISTURBI		DURATA (N° GIORNI)	CURATO PRESSO IL CORPO	QUANTE VOLTE SI E' (4) PRESENTATO IL DISTURBO!
Diarrea	<> !	! <>	<> !	<A> <B> <C> !
Sanque nelle feci	<> !	! <>	<> !	<A> <B> <C> !
Febbre	<> !	! <>	<> !	<A> <B> <C> !
Febbre con brividi	<> !	! <>	<> !	<A> <B> <C> !
Nausea	<> !	! <>	<> !	<A> <B> <C> !
Vomito	<> !	! <>	<> !	<A> <B> <C> !
Dolori addominali	<> !	! <>	<> !	<A> <B> <C> !
Tosse	<> !	! <>	<> !	<A> <B> <C> !
Tosse con febbre	<> !	! <>	<> !	<A> <B> <C> !
Dolori muscolari	<> !	! <>	<> !	<A> <B> <C> !
Disturbi urinari	<> !	! <>	<> !	<A> <B> <C> !

(4) Rispondere barrando la relativa casella secondo queste indicazioni:

&lt;A&gt;=una sola volta/ &lt;B&gt;=2-3 volte/ &lt;C&gt;=continuamente



Vertigini	<>	!	!	<>	<>	!	<A>	<B>	<C>	!
Mal di testa	<>	!	!	<>	<>	!	<A>	<B>	<C>	!
Svenimenti	<>	!	!	<>	<>	!	<A>	<B>	<C>	!
Visione confusa	<>	!	!	<>	<>	!	<A>	<B>	<C>	!
Occhi arrossati	<>	!	!	<>	<>	!	<A>	<B>	<C>	!
Ulcere della bocca	<>	!	!	<>	<>	!	<A>	<B>	<C>	!
Prurito	<>	!	!	<>	<>	!	<A>	<B>	<C>	!
Lesioni della pelle	<>	!	!	<>	<>	!	<A>	<B>	<C>	!

Altri disturbi (specificare quali): .....

Al momento attuale sono ancora presenti alcuni dei disturbi precedentemente segnalati?

Indicare quali (scrivere per esteso): .....

Prima della partenza sono state fornite informazioni sulla profilassi generale delle malattie infettive ed in particolare della malaria? <SI> <NO>

Se sì, le informazioni sono state assunte tramite: conferenze <> opuscoli illustrativi <>

In zona di operazioni è stata regolarmente effettuata la profilassi antimalarica (se prevista)? <SI> <NO>

In caso affermativo, quante compresse sono state prese:

in unica somministrazione settimanale? (numero):.....Nome del prodotto: .....

in somministrazione giornaliera? (numero):.....Nome del prodotto: .....

In caso negativo, la profilassi è stata discontinua o interrotta? E per quali motivi?

disturbi o reazioni collaterali? <> dimenticanza <> indisponibilità di farmaci <>

La profilassi antimalarica continua tuttora? (dopo il rientro in Italia): <SI> <NO>

In zona di operazioni, il posto letto degli alloggiamenti era munito di zanzariera?

<SI> <NO>; è stata utilizzata regolarmente la lozione insettorepellente? <SI> <NO>;

venivano sistematicamente diffusi insetticidi negli alloggiamenti? <SI> <NO>

In questa sezione del questionario, non è obbligatorio rispondere. Però, in caso di adesione, le informazioni che Lei vorrà dare saranno di estrema utilità per la Sua salute e comunque rimarranno strettamente riservate.

Durante la permanenza all'estero, ha avuto contatti sessuali? <SI> <NO>

In caso affermativo, con (barrare la casella):

Prostitute locali <> Popolazione locale <> Altro <>

Durante i rapporti ha usato il profilattico? <SI> <NO>

Prima di partire, ha effettuato le vaccinazioni previste per la missione? <SI> <NO>

Dopo le vaccinazioni si sono verificati alcuni dei seguenti disturbi? (barrare la casella)

Febbre <> Dolore/gonfiore/rossore in sede di iniezione <> Malessere generale <>

Orticaria <> Altro (specificare): .....

Nel corso della missione sono state praticate altre vaccinazioni? <SI> <NO>

Visita effettuata in data: ..... Timbro e firma dell'Uff.le. me.

Ente		Sede	
Cognome e Nome		M	F
Assunto il ___/___/___		Mansione	
Tempo medio giornaliero dedicato al VDT: ___ ore		Tipo: P.C. Videoscrittura Terminale Fotocomposiz.	
MALATTIE PRECEDENTI		CAUSE DI SERVIZIO	
ANNO	DIAGNOSI	ANNO	DIAGNOSI
L'operatore riferisce:		quando (nell'orario di lavoro):	
Dolori colonna vertebrale		- Inizio	- Fine
Dolori arti superiori		- Inizio	- Fine
Pesantezza arti inferiori		- Inizio	- Fine
Cefalea		- Inizio	- Fine
Bruciori oculari		- Inizio	- Fine
Difficolta' di concentrazione		- Inizio	- Fine
VISITA OCULISTICA			
O.D.	O.S.	FUNDUS OCULI	
V.N. _____	_____	O.D. _____	
V.C. _____	_____	_____	
CAT. _____	_____	O.S. _____	
Astenopia (S/N): _____		_____	
NOTE _____			
VISITA OTORINOLARINGOIATRICA			
AU. DX. _____			
AU. SX. _____			
Esame audiometrico - impedenzometrico			
AU. DX. _____			
AU. SX. _____			
ALTRI ACCERTAMENTI		NOTE	

(data compilazione)

(timbro e firma del compilatore)



### ISTRUZIONI

- COMPILARE LA SCHEDA A STAMPATELLO IN OGNI SUA PARTE
- NEL CASO DI OPZIONI MULTIPLE SEGNARE CON UNA X LA CASELLA  
PRESCELTA
- PER LE MALATTIE PRECEDENTI SPECIFICARE ESCLUSIVAMENTE LE MALATTIE  
DELLA COLONNA VERTEBRALE, DELL'APPARATO VISIVO, DELL'APPARATO  
UDITIVO, DELLA CIRCOLAZIONE E I DISTURBI NEUROLOGICI O PSICHICI.

REGIONE MILITARE .....

- Comando del Servizio Sanitario -

OGGETTO: Visite mediche preventive e periodiche al personale adibito a lavorazioni insalubri o esposto a rischio da radiazioni ionizzanti, effettuate nel mese di ..... dell'anno .....

Qualifica o grado e nome e cognome del soggetto visitato	Ente o Corpo di appartenenza	Disposto normativo per il quale è stata effettuata la visita (DPR 303/1956 oppure DPR 185/1964 oppure DPR 146/1975 oppure D.L. 277/1991,.....)	Mansione svolta connessa a rischio lavorativo	Data della visita preventiva o periodica e descrizione sommaria degli accertamenti clinici e di laboratorio eseguiti	Data prevista per la successiva visita	Qualifica o grado e nome e cognome del medico visitatore	Provvedimenti preventivi adottati	Varie ( di eventuale compilazione)

Tab.n.: ..... - Tabulato mensile di Regione Militare, inerente le visite mediche preventive e periodiche al personale adibito a lavorazioni insalubri o esposto a rischi da radiazioni ionizzanti, effettuate nell'ambito della giurisdizione territoriale.



## **TUMORI NEL NASO, DEI SENI PARANASALI E DELLE OSSA FACCIALI: APPORTO DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA E DELLA RISONANZA MAGNETICA NELL'ACCERTAMENTO DELLA ESTENSIONE ALLA BASE CRANICA ANTERIORE**

**G. Gualdi**

**C. Di Biasi**

**M. Stigliano**

**E. Poletti**

**A. Melone**

La Tomografia Computerizzata (TC) ad alta risoluzione consente di ottenere una eccellente definizione dell'interfaccia tra aria e tessuti molli ed inoltre consente di valutare con accuratezza i piccoli setti ossei e le sottili pareti.

In Risonanza Magnetica (RM) sia l'aria che l'osso non presentano segnale e vi possono essere difficoltà nel riconoscimento delle piccole erosioni.

La maggiore risoluzione di contrasto nei tessuti molli e la possibilità di ottenere sezioni multiplanari, rendono la RM tecnica estremamente accurata nella esatta definizione dei limiti della malattia.

Quando in un seno è presente una neoplasia, questo diviene opaco sia in relazione all'estensione del tumore che alla ostruzione della via di deflusso del seno, per ritenzione di secrezione con sviluppo di un mucocoele.

Un segno rassicurante è rappresentato dalla bassa densità nel seno per la presenza di secrezioni con mucosa che incrementa dopo m.d.c., ma tumore e mucosa infiammata possono avere aspetto simile alla TC.

Questo problema è particolarmente importante nelle piccole celle aeree del seno etmoidale, in cui gli ispessimenti della mucosa possono occludere lo spazio, simulando un tumore; la dimostrazione dei setti ossei intatti suggerisce una ostruzione della via di deflusso del seno piuttosto che una estensione del tumore alle celle aeree.

Quando una neoplasia si sviluppa all'interno di un seno, l'assenza di segnale dell'aria viene sostituita dal segnale del tumore; anche una flogosi od una ostruzione del seno possono dare segnale.

Poiché una neoplasia può provocare l'ostruzione di un seno, si possono trovare contemporaneamente in

quest'ultimo sia modificazioni tumorali che di natura non tumorale.

Quando il seno è ostruito piuttosto che occupato dal tumore, il segnale sul secondo eco della sequenza T2 è molto brillante.

Solo occasionalmente alcuni tumori possono risultare così intensi come nella ostruzione del seno.

Una ostruzione semplice presenta basso segnale in T1 e segnale elevato in T2; una ostruzione di vecchia data può avere aspetto diverso a seconda che aumenti il contenuto in proteine delle secrezioni (iperintensità in T1 e T2) sino a superare il 35% (decremento del segnale sino all'assenza dello stesso).

Questa situazione simula la presenza di aria mentre il seno è ostruito completamente.

L'emorragia all'interno del seno ostruito complica ulteriormente l'aspetto del seno neoplastico.

Nel seno ostruito, vi è incremento dopo Gadolinio (Gd) della mucosa che riveste il seno ma non del muco che riempie la cavità; i tumori mostrano sempre un certo incremento.

La RM può consentire in molti casi una precisa determinazione del margine tumorale nel seno ostruito.

L'estensione del tumore attraverso la parete del seno interrompe l'assenza di segnale della corticale ossea.

L'estensione al di fuori del seno sfenoidale può portare al coinvolgimento del seno cavernoso.

Oltre che per diffusione diretta, il seno cavernoso può essere coinvolto per diffusione perineurale e la via più frequente è lungo le branche del trigemino.

Ogni branca, subito dopo l'emergenza dalla base cranica, attraversa una piccola quota di grasso, il cui segnale risulterà oblitterato, quando il tumore occupa questo grasso.



Fig. 1 - Sezione RM T1 coronale (SE) dopo somministrazione di Gadolinio: Processo espansivo occupante massivamente il seno etmoidale destro con erosione della parete mediale dell'orbita e della metà destra della lamina cribrosa senza evidenza di coinvolgimento dell'endocranio (estensioneuoblastoma).



Fig. 2 - Sezione RM T1 coronale dopo somministrazione di Gadolinio: Voluminosa lesione espansiva parasellare coinvolgente la cisterna sovrasellare (meningioma).

Se il grasso al di fuori di un forame neurale è, normale, è impossibile che il tumore lo abbia raggiunto o attraversato.

La più importante di queste piccole strutture contenenti grasso è la fossa pterigo-palatina.

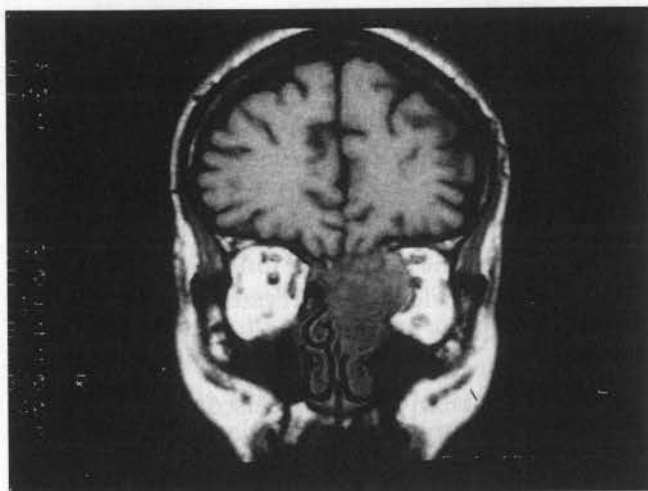


Fig. 3 - Sezione RM T2 assiale (SE): Voluminosa lesione espansiva riccamente vascolarizzata occupante il forame giugulare di sinistra che risulta ampiamente slargato con erosione dell'osso temporale e coinvolgimento dell'articolazione temporo-mandibolare (paraganglioma).



Fig. 4 - Sezione RM T1 assiale con Gadolinio: Processo espansivo localizzato a livello dell'angolo pontocerebellare di destra, responsabile di fenomeni compressivi sul ponte (neurinoma dell'VIII nervo cranico di destra).

I tumori che si sviluppano lungo la seconda branca del trigemino attraversano la fossa pterigo-palatina per raggiungere il forame rotondo e successivamente il seno cavernoso ed il cavo di Meckel.

L'ispezione di questa area è una parte importante



nello studio dei tumori della faccia, dei seni paranasali e del palato.

Il grasso della fessura orbitaria superiore protrude nella parte anteriore del seno cavernoso per cui un tumore che si sviluppa lungo i nervi che attraversano la fessura oblitera questo grasso.

Una piccola quota di grasso è anche apprezzabile al di sotto del forame ovale e del forame stilomastoideo per cui può essere riconosciuta l'estensione perineurale nella base cranica attraverso la branca mandibolare del trigemino ed il nervo facciale.

Le modificazioni ossee costituiscono un importante parametro nella valutazione della malattia; la distruzione ossea è significativa di un processo aggressivo come i tumori maligni, l'infezione micotica e la malattia granulomatosa.

Spesso sul lato esterno delle pareti ossee è presente un piano di tessuto adiposo, la cui obliterazione è indicativa di diffusione della malattia attraverso l'osso.

L'incurvamento ad arco della parete ossea implica una lenta crescita ed un rimodellamento osseo reattivi, secondari alla presenza ed alla pressione della lesione.

Questo fenomeno può essere osservato sia nel mucocoele che nei tumori benigni, ma può anche essere presente nei tumori maligni.

La parete postero-laterale del seno mascellare può essere deformata ad arco ma conservare il margine corticale anche nei tumori maligni.

In definitiva l'incurvamento ad arco non costituisce un segno specifico.

Lo slargamento di un forame neurale, dimostrato, nella stadiazione di un tumore, indica l'estensione del tumore lungo il nervo.

TC ed RM sono in grado di dimostrare i tessuti molli all'ingresso ed all'uscita dei diversi foramina; le lesioni benigne come i neurinomi possono slargare i forami.

L'ispessimento osseo rappresenta una reazione naturale ad uno stimolo, di solito è indicativo di lesione cronica ed è più comunemente osservato nelle malattie infiammatorie come la sinusite cronica, ma può anche essere rilevato in presenza di tumori.

La sclerosi e l'ispessimento osseo possono essere visti come fenomeni rettivi secondari ad interventi chirurgici o a terapia radiante.

Iperostosi e sclerosi possono essere associate ai meningiomi che generalmente coinvolgono il seno sfenoidale, meno frequentemente il seno mascellare.

La displasia fibrosa consiste in una anomala formazione e mineralizzazione ossea con aumento delle dimensioni della struttura ossea che risulta addensata o di bassa densità, in rapporto alla mineralizzazione della matrice.

La TC è particolarmente utile in queste displasie, grazie al programma 3D che consente di ottenere elementi essenziali ai fini della programmazione chirurgica.

Nella malattia di Paget si può avere ispessimento delle ossa facciali con superamento ed occupazione dei seni.

## VIA DI DIFFUSIONE DEI PROCESSI TUMORALI:

La diffusione locale dei tumori della regione sinunale può avvenire per estensione diretta e per estensione perineurale.

### 1) ESTENSIONE DIRETTA

#### a) *Seno mascellare:*

##### *Estensione posteriore e postero-laterale*

I tumori che si estendono attraverso la parete posterolaterale del seno infiltrano la fossa infratemporale; il coinvolgimento dei muscoli pterigoidei è di grande importanza per la scelta del trattamento.

L'estensione posteriore comporta il coinvolgimento della fossa pterigo-palatina e del suo contenuto vascolo nervoso.

L'obliterazione del grasso presente nella fossa pterigo-palatina (F.P.P.) indica l'estensione in questa regione ed è quasi sempre presente distruzione ossea nei casi di tumori maligni.

La F.P.P. può tuttavia essere raggiunta per diffusione neoplastica perineurale, lungo il nervo infraorbitario.

##### *Estensione superiore*

L'estensione craniale comporta l'infiltrazione dell'orbita; l'obliterazione del grasso vicino al muscolo retto inferiore è indice di invasione neoplastica.

L'estensione supero-mediale nel seno etmoidale

avviene attraverso l'erosione della lamina ossea maxillo-etmoidale.

#### *Estensione mediale ed inferiore*

L'estensione mediale avviene nella cavità nasale con distruzione della parete comune tra cavità nasale e seno, che può essere molto sottile così da risultare difficile valutarne l'integrità.

L'estensione inferiore comporta la distruzione del margine alveolare e lo sviluppo di una massa nella cavità orale.

#### *b) Seno etmoidale:*

L'estensione dall'etmoide può avvenire inferiormente nel seno mascellare attraverso il piatto maxillo-etmoidale o nella cavità nasale, con distruzione dell'osso e sviluppo della massa nello spazio aereo.

Nella estensione all'orbita, il tumore coinvolge il grasso orbitario medialmente al muscolo retto. L'estensione superiore comporta la distruzione della lamina cribriiforme e del tetto dell'etmoide; i tumori che si estendono attraverso la dura coinvolgono il lobo frontale.

La TC è superiore alla RM nel riconoscimento delle piccole erosioni ossee nella porzione superiore e mediale dell'etmoide, ai margini della lamina cribriiforme.

Il riscontro di tessuto al di sopra del livello della fovea etmoidale – lamina cribriiforme assume un'importanza fondamentale nella programmazione terapeutica.

L'estensione posteriore comporta l'invasione del recesso sfeno-etmoidale e del seno sfenoidale.

Per la posizione dell'ostio di drenaggio dello sfenoide, il tumore che si estende posteriormente dall'etmoide nel recesso sfeno-etmoidale, può ostruire il seno sfenoidale.

#### *c) Seno sfenoidale:*

Più frequentemente si tratta di tumori del rinofaringe e dell'etmoide che si estendono nello sfenoide, a volte superandolo; cranialmente le lesioni si estendono nella fossa ipofisaria e nella cisterna

sovrassellare mentre posteriormente si sviluppano nelle cisterne prepontina e crurale. Lateralmente i tumori si sviluppano nel seno cavernoso ed eventualmente nel lobo temporale; l'angio-TC può dimostrare convessità del margine laterale del seno cavernoso e differenziare il tumore dal parenchima cerebrale contiguo.

Può risultare difficile differenziare il rimaneggiamento osseo da estensione neoplastica da quello secondario alla formazione di un mucocele per ostruzione del seno.

La RM grazie alla migliore risoluzione di contrasto, alle sezioni multiplanari ed al riconoscimento dei vasi senza mezzo di contrasto (per fenomeni di flusso) è superiore alla TC.

#### *d) Seno frontale:*

Raramente è sede di una neoplasia primitiva, mentre più frequentemente si trova lungo la via di estensione di un processo neoplastico.

Le sezioni sagittali della RM sono ideali per valutare la linea curva di giunzione tra il pavimento della fossa cranica anteriore ed il piatto posteriore del seno frontale.

#### *e) Cavità nasale:*

I tumori della cavità nasale tendono ad estendersi nei seni, dove sono riconoscibili per il contrasto con il contenuto aereo; l'ostruzione dell'ostio di un seno può comunque determinare l'opacizzazione del seno; l'estensione craniale si sviluppa attraverso la lamina cribriiforme.

## **2) ESTENSIONE PERINEURALE**

Alcuni tumori maligni e soprattutto il carcinoma adenocistico presentano infiltrazione perineurale transforaminale; i tumori che seguono i nervi infraorbitari infiltrano la fossa pterigopalatina, determinando oblitterazione della normale densità adiposa della fossa.

Il forame rotondo connette la F.P.P. con la fossa cranica media ed inoltre il tumore può seguire la branca mascellare del trigemino, attraverso il forame



rotondo sino alla regione del ganglio di Gasser, al seno cavernoso ed alla fossa cranica media.

TC ed RM consentono una ottima visualizzazione dei punti di ingresso e di uscita dei foramina basali; sebbene lo slargamento di un forame indichi infiltrazione transforaminale, un forame di aspetto normale non consente di escludere una diffusione perineurale che può non determinare lo slargamento del forame.

La fossa pterigo-palatina è una piccola area contenente grasso e strutture vascolo-nervose, situata tra la parete posteriore del seno mascellare e la corticale anteriore della lamina pterigoidea.

La F.P.P. comunica superiormente con la cavità orbitaria attraverso la fessura orbitaria inferiore e medialmente con la cavità nasale attraverso il forame sfeno-palatino.

I processi tumorali possono estendersi nella fossa sia direttamente sia per via perineurale lungo i nervi infraorbitario e palatino.

L'importanza dell'infiltrazione della F.P.P. sta nella facilità con la quale il tumore può da lì estendersi a coinvolgere strutture vicine e lontane, attraverso i numerosi foramina e strutture con cui è in connessione.

Cranialmente il tumore può estendersi, attraverso la fessura orbitaria inferiore, nell'orbita; lateralmente, la fossa si apre nella fossa infratemporale, al di dietro dello zigomo.

Medialmente il forame sfenopalatino porta alla cavità nasale; la diffusione posteriore, attraverso il forame rotondo, dà accesso al seno cavernoso ed alla fossa cranica media.

## PROCESSI TUMORALI:

### 1) *Neoplasie:*

Il carcinoma squamocellulare è il più frequente dei tumori maligni dei seni e delle cavità nasali, meno comuni le forme ghiandolari come i carcinomi adenocistici, i mucoepidermoidali e gli indifferenziati.

L'estesioneuroblastoma (neuroblastoma olfattorio) origina nella porzione superiore della cavità nasale e si estende attraverso la lamina cribiforme, con frequentissima localizzazione sul versante endocranico della lamina cribiforme. La presenza di inclusi ossei o cartilaginei nel contesto di una massa tumorale può indicare la natura osteomatosa o condromatosa del processo.

Il carcinoma adenoidocistico presenta diffusione perineurale attraverso i foramina con sviluppo endocranico e può estendersi attraverso l'osso, senza determinarne una definita erosione.

### 2) *Polipi e papillomi:*

Possono manifestarsi come masse ostruenti, determinanti modificazioni ossee con una maggiore tendenza a rimodellare l'osso piuttosto che a distruggerlo.

I papillomi invertiti, sebbene benigni, sono localmente invasivi e possono provocare erosione ossea.

La diagnosi può essere ottenuta solo con biopsia ed alla diagnostica per immagini viene richiesta l'estensione delle lesioni e, nel post-operatorio, la ricerca di eventuali recidive.

### 3) *Angiofibroma giovanile:*

Non è un tumore propriamente delle cavità nasali, ma coinvolge seni e cavità nasali.

Determina slargamento della F.P.P. con dislocazione anteriore della parete posteriore del seno mascellare.

Incrementa intensamente dopo m.d.c.

## VALUTAZIONI CONCLUSIVE

I tumori che coinvolgono la base cranica anteriore possono originare dalle meningi, dalla mucosa e dai nervi olfattori, dalle cavità nasali e dai seni paranasali, dalle orbite e dall'osso stesso. Di conseguenza i tumori più frequenti possono essere i meningiomi, gli estesio-neuroblastomi ed i vari tumori dei seni, dell'orbita e dell'osso.

I tumori delle cavità nasali includono il carcinoma a cellule squamose, l'adenocarcinoma e varie altre lesioni come il melanoma ed il plasmocitoma; il carcinoma a cellule squamose è la lesione più comune, l'adenocarcinoma è più frequente nella cavità nasale superiore che in quella inferiore.

Nei bambini si osserva il rhabdomyosarcoma che può estendersi dalle orbite attraverso la base cranica.

Di solito non è possibile ottenere una distinzione tra i diversi tipi di tumore, in base alle caratteristiche della intensità del segnale.

Nei melanomi, la diagnosi può essere suggerita dal segnale elevato in T1 e basso in T2.

Alla diagnostica per immagini viene richiesta la esatta definizione dell'estensione della malattia piuttosto che la caratterizzazione della lesione. Alla TC ed alla RM si richiede essenzialmente se il tumore che origina dalla cavità nasale o dai seni si estenda nella fossa cranica anteriore attraverso la base cranica e se coinvolga i tessuti cerebrali.

Le sezioni coronali della RM si presentano idealmente allo studio del tetto dell'orbita e della lamina cribiforme; le sezioni sagittali sono ideali per lo studio della morbida curva di passaggio dal pavimento alla parete anteriore della fossa cranica anteriore.

Spesso le neoplasie di queste sedi possono estendersi attraverso la lamina papiracea e sollevare il tessuto periorbitario, senza superamento di questa lamina fibrosa ed invasione del grasso orbitario; la dimostrazione dei rapporti del tumore con il nervo ed il canale ottico è di grande importanza ai fini della programmazione chirurgica.

Il neuroblastoma olfattorio o estesioreneuroblastoma origina subito al disopra o subito al disotto del piatto cribroso, coinvolgendo di solito i nervi e la mucosa olfattoria.

Anche se non può essere ottenuta una documentazione dell'estensione della lesione al disopra della lamina cribiforme, è presumibile il coinvolgimento di entrambi i lati del piatto e la soluzione chirurgica prevede la totale rimozione di questa area.

L'aspetto RM può comunque essere simile a quello degli altri tumori delle cavità nasali superiori (iperintensità in T2; rara l'iperostosi).

Questa diagnosi deve essere presa in considerazione in presenza di una lesione situata in vicinanza della lamina cribiforme, nella cavità nasale superiore.

Anche lesioni benigne del tratto seno-nasale possono coinvolgere la base cranica; il mucocoele può espandere il seno ed estendersi nell'endocranio, i polipi nasali possono protrudere attraverso il pavimento della fossa cranica anteriore.

I meningiomi originano dalla dura che ricopre la superficie della base cranica o dalle guaine durali che seguono alcuni nervi cranici; spesso si accompagnano ad iperostosi che anche se più evidente alla TC, può essere apprezzata alla RM come un ispessimento della superficie corticale del cranio.

Le piccole calcificazioni non sono visibili in RM, quelle più grandi si manifestano come aree di assenza di segnale.

L'estensione endocranica può verificarsi nei meningiomi che coinvolgono il pavimento della fossa cranica anteriore.

**Riassunto.** — Gli Autori esaminano comparativamente l'uso della TC e della RM nei tumori del naso, dei seni paranasali e delle ossa facciali.

TC ed RM sono molto più utili nel definire la reale estensione della patologia che nel fornire una diagnosi specifica.

La maggiore risoluzione di contrasto e la multiplanarietà delle immagini costituiscono degli indubbi vantaggi della RM sulla TC nella valutazione dei tumori di questa area.

Tuttavia la TC con algoritmo dell'osso fornisce migliori dettagli sulle strutture ossee.

**Résumé.** — Les Auteurs examinent comparativement l'emploi de TC et RM dans les tumeurs du nez et des sinus paranasaux et des os de la face.

La TAC et la RM sont beaucoup plus utiles lors qu'elles déterminent l'extension réelle de la pathologie plutôt qu'un diagnostic spécifique.

La résolution des images et la possibilité de les examiner sur beaucoup de plans donnent des avantages évidents à la RM dans l'évaluation des tumeurs de cette région.

Néanmoins la TC avec l'algorithme de l'os donne de meilleurs détails sur les structures de l'os même.

**Summary.** — The Authors examine the use of CT and MR comparatively in tumours of nose, paranasal sinuses and facial bones.

Both CAT and MR are much more useful to assess the real extent of the pathology than to give a specific diagnose.

The resolution of the images and the possibility of examining them on many different planes give evident advantage to MR as regards the evaluation of tumours in this region. Nevertheless, CAT with the algoritme of the bone gives better details about bone structure.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Bryan R.N., Sessions Rbhorwitz B.L.: «Radiographic management of juvenile angiofibroma». *AJNR* 2: 157-166, 1981;
- 2) Conley J., Dingham D.L.: «Adenoid cystic carcinoma



- in the head and neck (cylindroma)». Arch. Otolaryngol. 100: 81-90;
- 3) Curtin H.D., Williams R., Johnson J.: «CT of perineural tumor extension: Pterygopalatine fossa». AJNR 5: 731-737, 1984;
  - 4) Dodd G.D., Dolan P.A., Ballantyne A.J., et al.: «The dissemination of tumors of the head and neck via the cranial nerves». Radiol. Clin. North Am. 8: 445-461, 1970;
  - 5) Hesselink J.R., Weber A.L.: «Pathways of orbital extension of extraorbital neoplasms». J. Comput. Assist. Tomogr. 6: 593-597, 1982;
  - 6) Hesselink J.R., Weber A.L., New P.F.J., et al.: «Evaluation of mucocles of the paranasal sinuses with computed tomography». Radiology 133: 397-400, 1979;
  - 7) Jacob M., Som P.: «The ethmoidal "polypoid mucocle"». J. Comput. Assist. Tomogr. 6: 721-724, 1982;
  - 8) Mancuso A.A., Maceri D., Rice D., et al.: «CT of cervical lymph node cancer». AJR 136: 381-385, 1981;
  - 9) Som P.M., Shapiro M., Billet H.F., et al.: «Sinonasal tumors and inflammatory tissues: Differentiation with MR imaging». Radiology 167: 803-808, 1988;
  - 10) Som P.M., Shugar J.M.A., Billar H.F.: «The early detection of antral malignancy in the post maxillectomy patient». Radiology 143: 509-512, 1982;
  - 11) Som P.M., Lawson W., Biller H.F., et al.: «Ethmoid sinus disease: «CT evaluation in 400 cases. Part II. Postoperative Findings». Radiology 159: 599-604, 1986;
  - 12) Som P.M., Shugar J.A.: «CT classification of ethmoid mucocles». J. Comput. Assist. Tomogr. 4: 199-203, 1980;
  - 13) Som P.M., Shugar J.M.A., Cohen B.A., et al.: «The nonspecificity of the antral bowing sign in maxillary sinus pathology». J. Comput. Assist. Tomogr. 5: 350-352, 1981;
  - 14) Spiro R.H., Huvos A.G., Strong E.W.: «Adenoid cystic carcinoma of salivary origin: A clinicopathologic study of 242 cases». Am. J. Surg. 128: 512-520, 1974.
-

## CRITERI DI ANALISI DELL'ATTIVITÀ ELETTROENCEFALOGRAFICA

Prof. L. Pastena

T.V. (MD) G. Mainardi  
C.F. (MD) R. Gagliardi

C.C. (MD) F. Faralli

### INTRODUZIONE

In medicina iperbarica l'indagine elettroencefalografica dà notevoli informazioni circa le performances degli operatori; può, infatti, confermare o meno la validità fisiologica dell'habitat con le relative condizioni di pressione e di composizione delle miscele respiratorie; può permettere, inoltre, di confrontare l'accettabilità di due diversi habitat e di scegliere quello che offre le migliori prestazioni per gli operatori (Pastena 1991, 1992).

Infatti l'elettroencefalogramma, con la comparsa delle diverse frequenze, specie quelle che sono, in particolari condizioni, spia di sofferenza bioelettrica dei neuroni corticali, permette una valutazione immediata delle condizioni fisiologiche degli operatori.

È da considerare, però che, viste le condizioni particolari dell'habitat, (elevate pressioni ambientali, che raggiungono, nei nostri esperimenti anche le 26/31 ATA, la composizione particolare dei gas respiratori, che sono ad alte pressioni parziali per cui la diffusione nei tessuti avviene in maniera diversa), la presenza di attività bioelettriche che in superficie possono essere considerate di sofferenza, di per sé, non rappresenta un indice di particolare gravità, ma è piuttosto la spia dell'adattamento del sistema nervoso centrale alle alte pressioni.

È, anche, da tener presente che, in medicina iperbarica in alcune condizioni le variazioni di habitat sono la norma, specie durante la fase di compressione e di decompressione di un'immersione, per cui la validità di un habitat si può determinare con l'EEG solo per particolari condizioni di stabilità, in cui i parametri ambientali non variano, come avviene durante le soste della fase compressiva, o durante i periodi di lavoro sul fondo.

Se si vuole, invece, avere una valutazione globale

di un'immersione sono necessarie non una sola misura dell'attività bioelettrica, ma una serie di misure che debbono avvenire per lo stesso tempo e con le medesime modalità tecniche di tutte le precedenti, utilizzando, per quanto possibile, i periodi di sosta.

Scopo del presente lavoro è verificare se il corretto uso dell'analisi dei segnali bioelettrici cerebrali può essere utile in medicina iperbarica, aggiungendo nuove informazioni necessarie al controllo di un habitat così diverso da quello che si ha normalmente in superficie.

### METODOLOGIA

La possibilità di raggiungere gli scopi accennati era resa difficile, in passato, dall'uso dell'EEG di routine, poiché già ottenere un istogramma di frequenza era di quasi impossibile soluzione senza l'ausilio di attrezzature particolari che solamente centri di ricerca altamente specializzati possedevano.

Con l'avvento della microelettronica distribuita la possibilità di ottenere in linea un istogramma per una serie di frequenze è divenuto un problema di routine e di semplice applicazione.

Infatti un segnale EEG viene elaborato con una serie di passaggi che prevedono:

- a) una trasformazione di un segnale da analogico a digitale;
- b) l'applicazione al segnale di una trasformata di Fourier (precisamente di una Fast Fourier Transform F.F.T.);
- c) la scomposizione del segnale nelle sue varie componenti per le varie bande di frequenza;
- d) il calcolo della potenza sottesa dalle varie componenti;
- e) il trasferimento dei dati in mapping cerebrale;



f) l'analisi dei dati così ottenuti.

I passaggi dal punto a al punto e avvengono, con le moderne apparecchiature, in linea e la velocità di esecuzione è quasi istantanea, per cui è solo necessario, per ottenere i risultati, impostare i parametri iniziali (le varie bande di frequenza da analizzare, i tempi minimi di analisi (epoca) da 2' a circa 30', i valori delle scale di colore del mapping cerebrale).

Questo, infatti, è un metodo che partendo dai valori numerici della potenza di ciascun punto di registrazione accoppia, attraverso un metodo di interpolazione dei valori interelettrodici, ad ogni valore di potenza un valore di tono grigio o di colore; poiché la scala dei grigi è monotona si preferisce la scala colorimetrica, dove si rappresenta la successione dei colori visibili, andando dai colori freddi (valori bassi della potenza) ai colori caldi dello spettro (valori elevati della potenza).

Il mapping cerebrale dà, però, un'immagine visiva che può essere utile come informazione immediata, che ha i suoi limiti se non si prosegue con l'analisi statistica degli spettri di potenza ottenuti.

Per una corretta procedura, per prima cosa è necessario sottrarre dai segnali EEG tutti i possibili artefatti, i quali, in caso contrario, verrebbero elaborati come segnali "veri" falsando, ovviamente, i risultati. Si può ottenere ciò registrando i segnali su hard disk, poi, nella successiva visualizzazione, sottrarre gli artefatti.

È ovviamente essenziale, per poter eseguire questi studi, avere a disposizione un impianto iperbarico che consenta la derivazione all'esterno dei segnali bioelettrici.

Negli studi che verranno esposti si è usata una camera iperbarica della Marina Militare, situata presso la sezione di fisiopatologia subacquea del *Comsubin* al Varignano (La Spezia).

Questo impianto consente la conduzione dell'attività bioelettrica all'esterno con un passaggio a scafo a pressa treccia filo filo (ovvero un passaggio stagno che mantiene la pressione all'interno della camera iperbarica costruito senza interruzione dei cavi di conduzione dei segnali). Al di fuori dell'impianto sono situati gli apparati di registrazione. Un apparato TV a circuito chiuso permette di seguire, con un monitor esterno, l'attività degli operatori all'interno della camera.

Oltre a quest'impianto si è usato, specie per gli studi sulla saturazione, una camera iperbarica imbarcata su di una nave salvataggio sommergibili della

M.M. (Nave Anteo).

Infatti la possibilità di Nave Anteo di avere nel suo impianto integrato un passaggio a scafo per rilevazioni di segnali biologici perfettamente compatibile con le attrezzature di *Comsubin* è determinante per la fattibilità dei rilievi.

Si adopera per la rilevazione dei segnali EEG un'attrezzatura Brain Surveyor che consente di effettuare un elettroencefalogramma da 19 a 16 canali.

Tale attrezzatura dà di ogni canale un'analisi di Fourier del segnale bioelettrico; tali segnali sono visibili con mappa colorimetrica delle loro corrispettive potenze e con spettro, per il periodo esaminato, dei vari valori di ogni singolo canale. Altro parametro essenziale, per la correttezza sperimentale, è la possibilità che i segnali bioelettrici siano registrati in condizioni standard, ovvero siano sempre ripetibili.

I segnali bioelettrici cerebrali sono stati, infatti, registrati mediante cuffia precablata a 19 elettrodi con elettrodo di riferimento biauicolare.

Gli operatori che hanno partecipato a questi studi erano stati addestrati ad aiutarsi l'uno con l'altro ad indossare la cuffia, in modo da non richiedere aiuto esterno.

Le resistenze degli elettrodi erano controllate al di fuori della camera dal display dell'attrezzatura ed erano considerate ottimali se minori di 12.5 ohms; in generale si avevano resistenze medie di 4-5 ohms.

Gli operatori per la durata della registrazione, che avveniva ad occhi chiusi, erano distesi su uno dei lettini dell'impianto.

I segnali bioelettrici erano registrati, in media, su hard disk per venti/trenta minuti; in seguito venivano sottratti gli artefatti ed i segnali erano analizzati per epoche successive di due minuti.

La metodologia di analisi successiva variava a seconda del disegno sperimentale (attività dell'ossigeno, esperienze in saturazione).

Il protocollo sperimentale per lo studio dell'attività dell'ossigeno normobarico ed iperbarico sull'attività bioelettrica cerebrale era così concepito: dieci soggetti, per i primi 30' di registrazione respiravano aria normobarica per poi passare ad una respirazione, per altri trenta minuti, di O<sub>2</sub> al 100% a zero metri con maschera oro nasale a flusso di gas a richiesta.

Altri dieci soggetti respiravano, per i primi trenta minuti di registrazione, aria normobarica per poi passare, per altri trenta minuti, alla respirazione di O<sub>2</sub> al 100% a 2.8 ATA. L'impianto iperbarico duran-

te la registrazione, veniva isolato ed un tender, anche nella fase normobarica, rimaneva all'interno della camera per eventuali problemi.

Le registrazioni venivano ripetute per ciascun soggetto tre volte a distanza di almeno una settimana. Tutti i soggetti hanno sopportato senza alcun inconveniente il periodo di registrazione.

La elaborazione successiva avveniva per epoche di due minuti ciascuna con analisi di Fourier delle singole tracce; si otteneva, così, uno spettro medio della potenza in microvolts quadri per i primi due minuti relativi alle bande di frequenza in studio (1/4 Hz; 4.5/7 Hz; 7.5/12 Hz; 12.5/15 Hz). I risultati venivano memorizzati su floppy disk.

Si raggruppavano poi i risultati delle tre prove in aria relativamente ai diversi tempi di registrazione (2'-4'-6'...30') che venivano confrontate con il test del "r" di student con i risultati dei corrispondenti tempi (2'-4'-6'...30') delle elaborazioni relative ai tracciati ottenuti sotto respirazione di O<sub>2</sub>. Se si otteneva una significatività statistica superiore all'ottanta per cento, si calcolava la variazione percentuale dei valori medi dello spettro di potenza relativo a 2', 4', 6', ...30') rispetto al valore iniziale in aria. Si ripeteva il procedimento per ogni registrazione di ciascun soggetto; si raggruppavano così in una tabella i valori delle variazioni percentuali di tutti i soggetti per ciascun tempo (2', 4', 6', ...30').

I valori così ottenuti relativi a ciascuna banda di frequenza venivano interpolati con la funzione di una retta  $y=a+bx$  con il metodo dei minimi quadrati lineari; venivano poi posti in grafico per ciascuno dei canali in studio. Poiché per ogni retta si calcolano anche le oscillazioni del coefficiente b, per confrontare due serie diverse, in questo caso la serie con respirazione di O<sub>2</sub> normobarico e la serie con respirazione di O<sub>2</sub> a 2.8 ATA, è bastato considerare se i con di intercetta delle singole rette delle due serie, costituiti dalle due rette con i coefficienti b massimo e minimo, avessero una porzione di piano in comune; se così avveniva potevano essere considerate variazioni della stessa serie, per cui andavano scartate nel confronto; mentre venivano accettate come due serie diverse le rette i cui con di intercetta non avevano alcuna porzione di piano in comune.

Il disegno sperimentale varia, ovviamente, quando si vogliono confrontare due profili di immersioni in saturazione per scegliere quello più rispondente alle migliori performances degli operatori.

È necessario chiarire, a tal punto cosa significhi un'immersione in saturazione per meglio comprendere l'importanza di questo tipo di immersione per la M.M.

Il presupposto fisico su cui si fonda un'immersione in saturazione è che esiste, per ogni valore di pressione ambiente, una quantità limite di gas inerte che si può sciogliere in ogni singolo tessuto dell'organismo; quando tale limite è stato raggiunto si dice che l'organismo è saturo.

Ciò significa che, se non si varia la pressione ambientale, l'organismo non assorbe più gas dall'ambiente. Poiché non varia la quantità di gas assorbito non varia più, qualunque sia il tempo di permanenza sul fondo, neppure il tempo della risalita decompressiva per quella quota di immersione, necessario a far eliminare la quantità di gas sciolta nei vari tessuti. Per queste ragioni le immersioni in saturazione sono di particolare interesse quando, come avviene per i lavori di soccorso, il lavoro sul fondo può essere molto lungo e la sua durata non può essere preventivata in anticipo con una approssimazione sufficientemente valida.

È ovvio che tale tipo di immersione è particolarmente utile quando le quote di lavoro sul fondo sono molto elevate, poiché ad elevate profondità si usa un altro tipo di immersione, come le immersioni di intervento; la permanenza sul fondo viene ad essere sempre più breve per lasciare spazio al tempo di decompressione.

Negli studi sulla saturazione il disegno sperimentale era il seguente: si volevano confrontare i profili di due saturazioni diverse condotte entrambe con miscela trimix (He, N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>). La pressione parziale di O<sub>2</sub> che nella prima esperienza andava da 0.4 a 0.45 ATA con la pressione parziale dell'N<sub>2</sub> di 1.58 ATA; nella seconda l'O<sub>2</sub> andava da 0.44 a 0.48 ATA con l'N<sub>2</sub> a 0.79 ATA. In entrambe la pressione massima di CO<sub>2</sub> è stata di 0.005 ATA e l'He è stato immesso sino a bilanciamento della pressione totale.

Gli operatori per ciascuna saturazione erano tre con la stessa età media e lo stesso grado di addestramento.

Le registrazioni, ad occhi chiusi, duravano per ciascun operatore venti minuti ed erano condotte sul lettino dell'impianto.

Sono state compiute registrazioni alle quote di - 180 MT per due volte; a - 142 MT; a - 125 MT; a - 94 MT; a - 66 MT; a - 42 MT; a - 3.5 MT. Si seguiva,



ovviamente, la stessa procedura per ciascuna delle due esperienze di saturazione.

Le registrazioni sono avvenute a distanza di ventiquattr'ore ad esclusione dell'ultima che è stata compiuta a quarantotto ore dalla precedente.

Dai tracciati, registrati su hard disk, venivano sottratti gli artefatti; si elaboravano, poi, con il metodo della Fast Fourier Transform (F.T.) per periodi di tempo (epoche) di due minuti, ottenendo così per ciascuna quota un insieme di epoche di due minuti esaminate come spettri di potenza per le frequenze in studio.

Si effettuavano controlli statistici fra i valori degli spettri di potenza delle epoche alle diverse quote con le registrazioni iniziali e successivamente fra le epoche consecutive delle diverse quote fra loro.

Se la probabilità di essere diversa fra i gruppi delle varie quote e la registrazione di base e fra i gruppi di due quote successive era al minimo del 90 per cento, si calcolava di quel gruppo, che rispondeva alle due condizioni statistiche stabilite, la variazione percentuale rispetto alla situazione di base.

I diversi valori percentuali degli operatori per ogni quota erano visualizzati mediante una retta di regressione, calcolata con il metodo dei minimi quadrati ed erano posti in grafico per ogni canale e per le bande di frequenza rispettivamente di 0/4, 4/7, 7/12, 12/15 Hertz.

Per confrontare i due profili si usavano le oscillazioni del coefficiente *b* delle due rette in esame, secondo quanto già descritto per il disegno sperimentale per l'O<sub>2</sub>.

In altri casi, invece, basta ottenere dei risultati con la semplice elaborazione della mappa colorimetrica come è avvenuto nello studio del caso seguente.

Il caso riguarda un soggetto di anni 22 che, per lavoro, ha respirato Ossigeno a 1.8 ATA per un periodo di circa due ore e mezzo al mese nel corso degli ultimi due anni. Tale soggetto nel corso di un'immersione con ARO a 12 metri ha avuto un episodio lipotimico. Soccorso, sull'imbarcazione, ha avuto crisi tonico clonica generalizzata della durata di qualche minuto, seguita da una perdita di coscienza.

Sottoposto ad esame elettroencefalografico dopo 5 giorni dall'incidente, ha mostrato attività a 3/4 cicli al secondo in zona fronto parietale e temporo occipitale con prevalenza a sinistra.

Dopo un mese di sospensione di ogni attività ha eseguito un EEG che mostrava un netto migliora-

mento con quasi totale scomparsa della attività lenta. Riprendeva la sua normale attività a ritmi non sostenuti, con immersioni in ARO a quote di 12 metri per periodi variabili dai 30 ai 50 minuti per un totale di un'ora e mezza mensili per quattro mesi.

Sottoposto a respirazione con Ossigeno a 18 metri pari a 2.8 ATA per mezz'ora in camera iperbarica veniva sottoposto ad esame EEG prima, durante, ed immediatamente dopo la respirazione con Ossigeno. Il tracciato EEG veniva analizzato con mappa colorimetrica.

## RISULTATI

Nelle tre situazioni sperimentali:

a) confronto di due profili dell'attività EEG con respirazione di O<sub>2</sub> a zero metri ed a 18 mt.;

b) studio di due profili di immersione con diverse concentrazioni di gas respiratori;

c) studio di un caso di iperossia,

i risultati si possono così schematizzare:

a) nello studio sull'O<sub>2</sub> (fig. 1-2, 5) a zero metri si ha un aumento considerevole dell'attività alfa sulle derivazioni posteriori con quasi totale scomparsa nelle zone anteriori; tale aumento è presente anche con l'O<sub>2</sub> a 2.8 ATA, però in misura minore e dopo i primi 10/15 minuti; nelle stesse zone dell'encefalo si nota, sempre con l'O<sub>2</sub> a 2.8 ATA ed agli stessi tempi, un aumento delle frequenze beta e teta (differenze statisticamente significative).

Sembrerebbe, quindi, verificarsi una eccitabilità corticale maggiore durante la respirazione di O<sub>2</sub> a zero metri, ma la comparsa dell'attività teta nella seconda parte delle prove a - 18 mt. dimostra una vasta compromissione encefalica ed un diverso comportamento dei circuiti di arousal.

È questa una espressione dei fenomeni compensatori all'azione dell'O<sub>2</sub> su diversi sistemi biochimici con un aumento degli amino acidi eccitatori e contemporaneo aumento dei sistemi inibitori a tipo gabergico specie in alcune zone corticali (Pastena 1992, Wood 1963);

b) per il confronto fra le due esperienze di saturazione (fig. 3, 4, 6), invece, si ha una diminuzione in media del 30% dell'attività alfa nella prima esperienza, mentre nella seconda l'attività alfa viene a scomparire, nelle derivazioni centro anteriori, mentre è presente un cospicuo aumento, anche del 100%, nelle

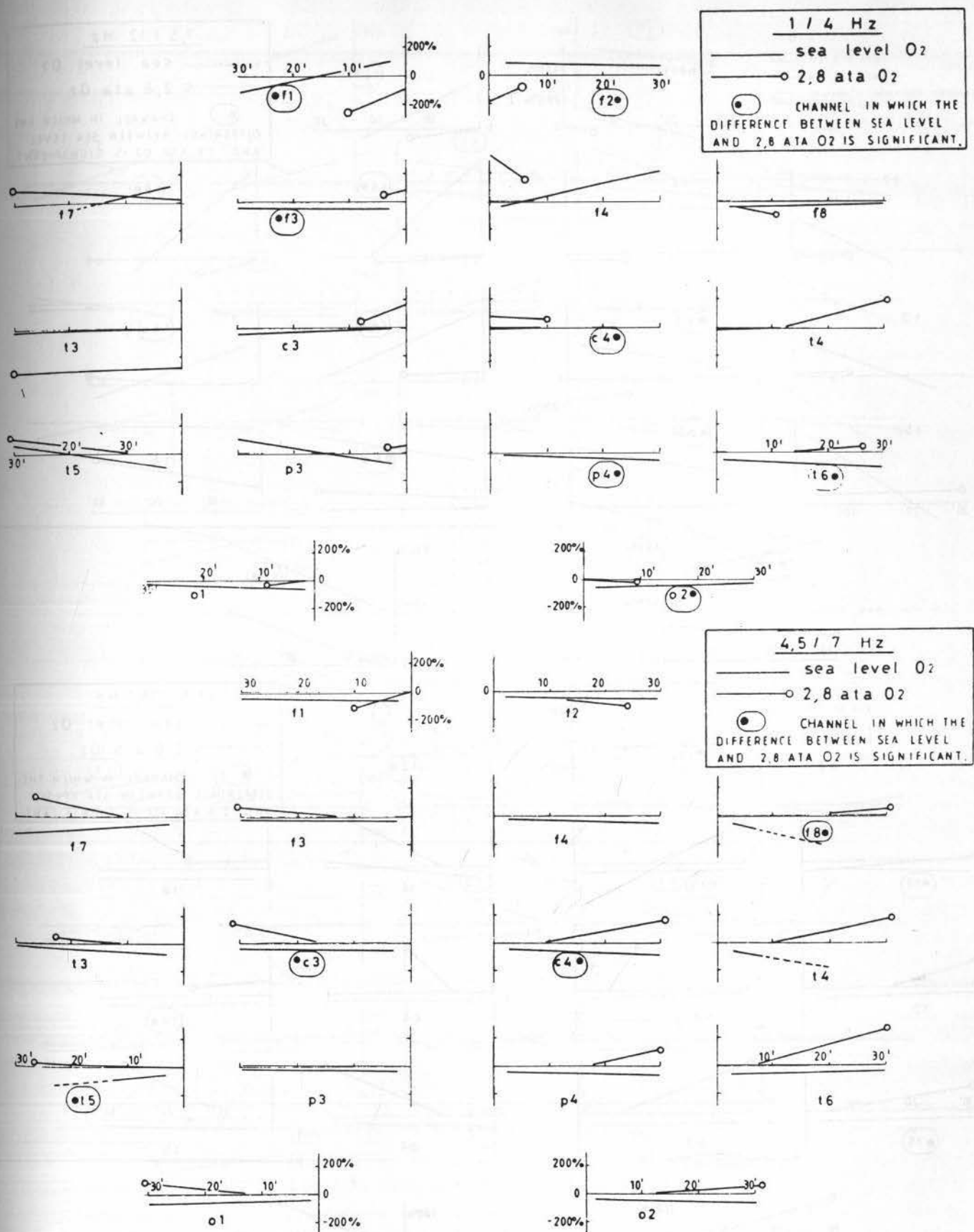


Fig. 1 – Spettro dell'attività 1-4 Hz e 4.5-7 Hz durante respirazione di O<sub>2</sub> a 0 mt. (1 ATA) ed a -18 mt. (2.8 ATA).



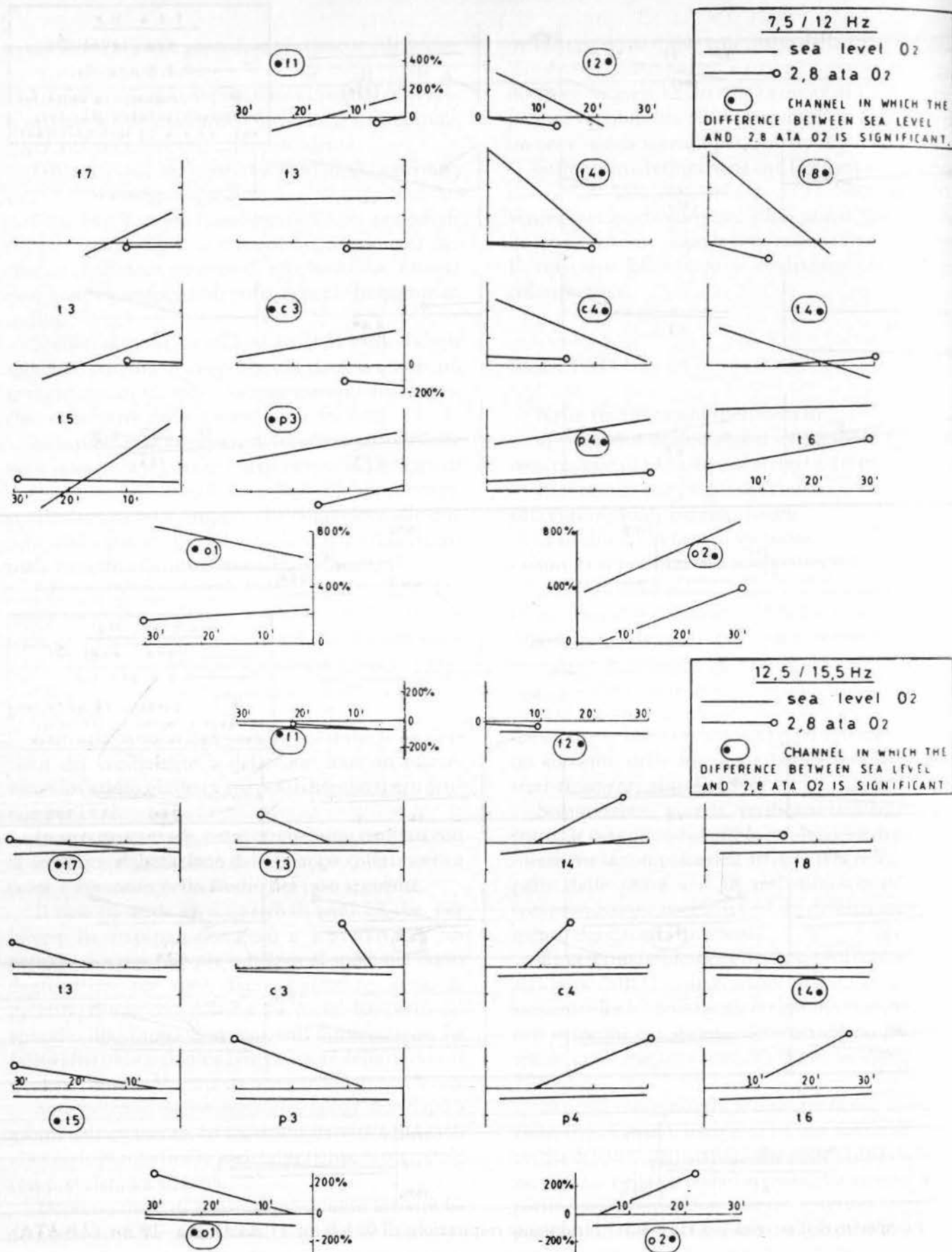


Fig. 2 — Spettro dell'attività 7.5-12 Hz e 12.5-15 Hz durante respirazione di O<sub>2</sub> a 0 mt. (1 ATA) ed a -18 mt. (2.8 ATA).

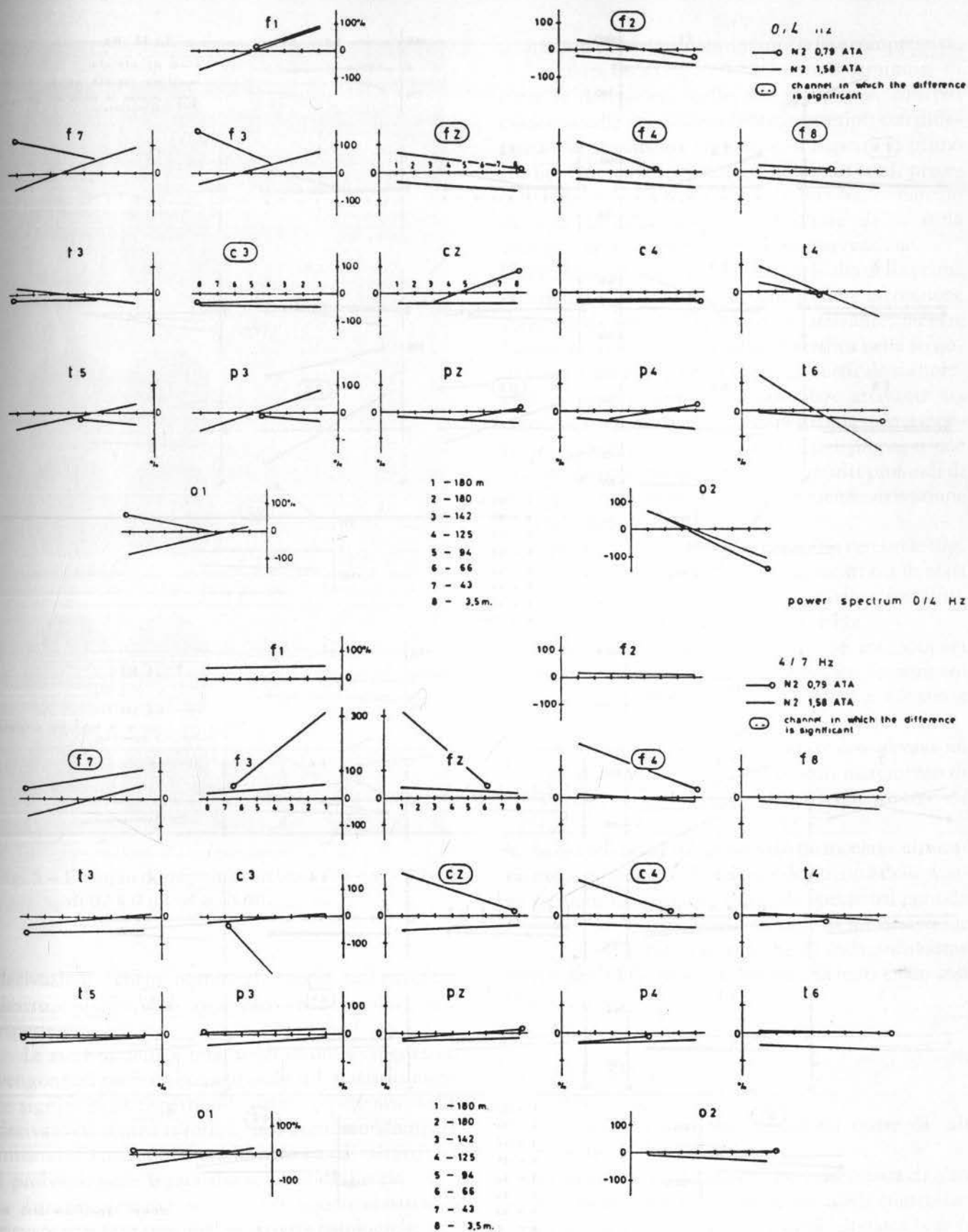


Fig. 3 - Spettro dell'attività 1-4 Hz e 4.5-7 Hz durante due differenti esperienze di saturazione (a -205 e -255 mt).



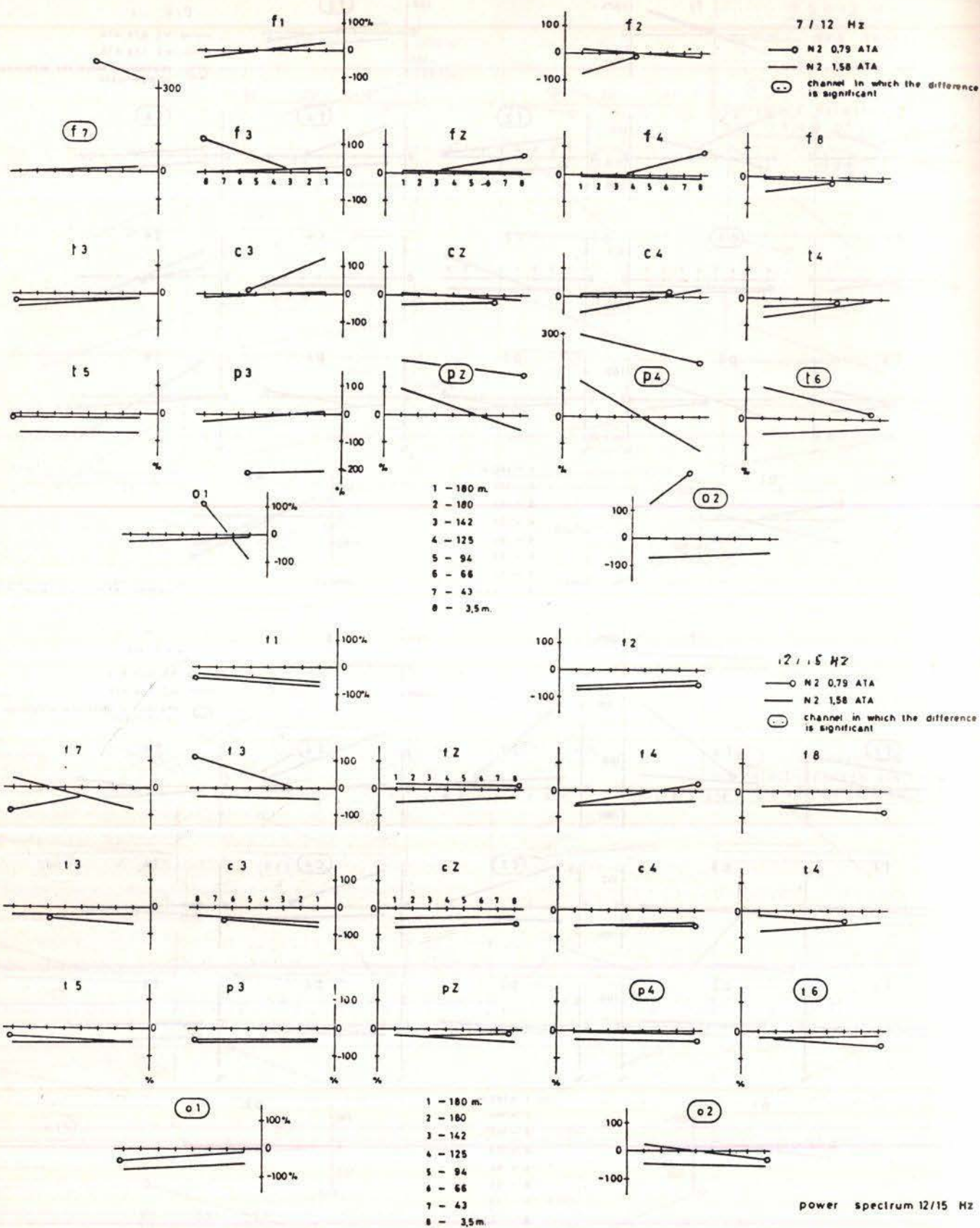


Fig. 4 – Spettro dell'attività 7.5-12 Hz e 12.5-15 Hz durante due esperienze di saturazione (a -205 e -255 mt).



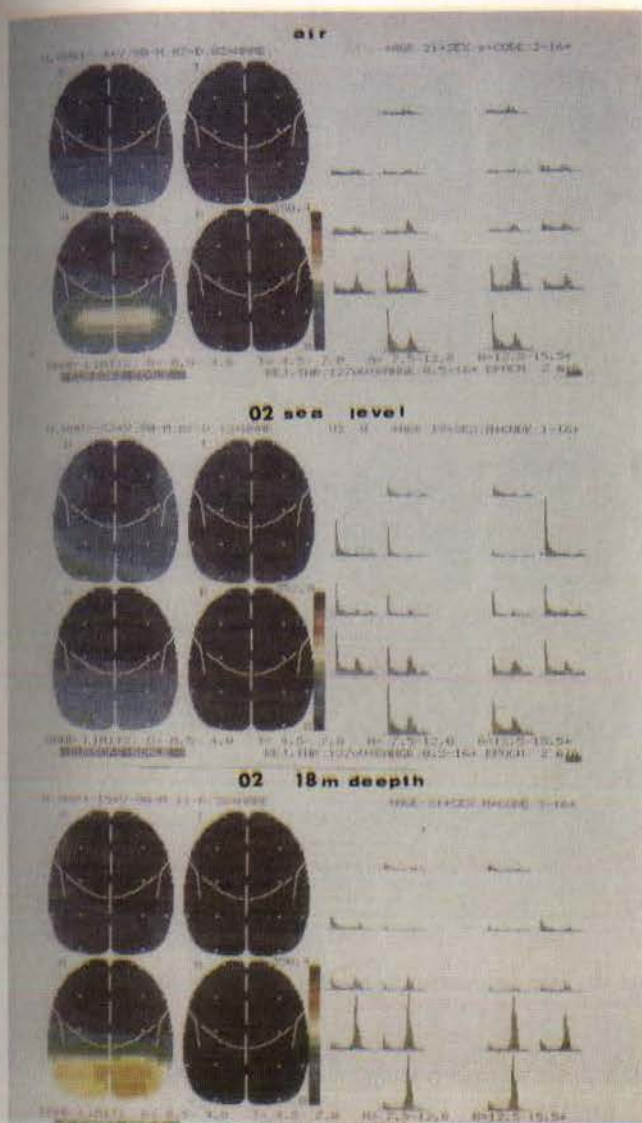


Fig. 5 – Esempio di mapping cerebrale con respirazione di O<sub>2</sub> a 0 mt ed a 18 mt.

derivazioni centro posteriori, specie sull'emisfero destro, con differenza significativa rispetto alla prima esperienza.

Le attività delta e teta, nella seconda esperienza, vengono ad avere un aumento elevato, statisticamente significativo rispetto alla prima esperienza, nelle derivazioni centro anteriori; tale aumento scompare intorno alla quota -94 mt. La presenza di tali attività è probabilmente legata alla velocità di discesa.

La scomparsa di tali frequenze a quote abbastanza elevate non le fa considerare attività patologiche, ma piuttosto le rende espressione del rapido cambiamen-

to di habitat che si verifica durante la fase compressiva.

L'attività beta (12/15.5 Hz) viene a diminuire su tutte le derivazioni nelle due esperienze, con più evidenza sulle derivazioni centro posteriori con differenza statisticamente significativa rispetto al primo studio. Questo fenomeno, già notato in studi precedenti (Bennet, Rostain, Naquet), può confermare un diverso atteggiamento funzionale della zona sensorimotoria durante i periodi di osservazione.

I diminuiti valori percentuali dell'alfa della prima esperienza (-30%) indicano una minore attivazione corticale da parte della reticolare attivante; mentre l'aumento vistoso dell'alfa che si verifica nella seconda esperienza indica come l'attività corticale sia notevole e come il tono della reticolare attivante sia elevato e come sia maggiore rispetto alla prima esperienza. Questo comporta la possibilità di propagazione dello stato eccitatorio corticale ai circuiti profondi di diffusione biemisferica con conseguente attivazione generalizzata della corteccia;

c) per il caso di iperossia il mapping cerebrale (fig. 7), in condizioni di riposo in aria, mostrava in zona fronto parietale sn. e temporo occipitale sinistra un incremento delle frequenze fra 0 e 4 Hz.

Durante la respirazione ad 02 e 18 mt., camera iperbarica, nelle stesse zone si aveva un incremento del doppio circa dello spettro di potenza per le stesse frequenze.

Subito dopo la respirazione ad 02 si osservava un ritorno ai valori iniziali, però con un incremento di circa un terzo per lo spettro delle frequenze fra 7.5/12 Hz.

In questo caso l'O<sub>2</sub> ha attivato un focolaio, clinicamente asintomatico, dimostrando l'utilità delle nuove tecniche di mapping cerebrale specie nel periodo clinicamente silente della sindrome da intossicazione da O<sub>2</sub>, dove le comuni tecniche di indagini (esame visivo dell'EEG) sono a volte insufficienti e non così dimostrative.

## CONCLUSIONI

Le considerazioni che si possono trarre da tali rilievi sono di diverso ordine.

Innanzitutto è da notare che a differenza di altri studi i valori ottenuti sono valori medi controllati statisticamente e sottratti di ogni artefatto, ciò li rende abbastanza attendibili, anche se, in qualche



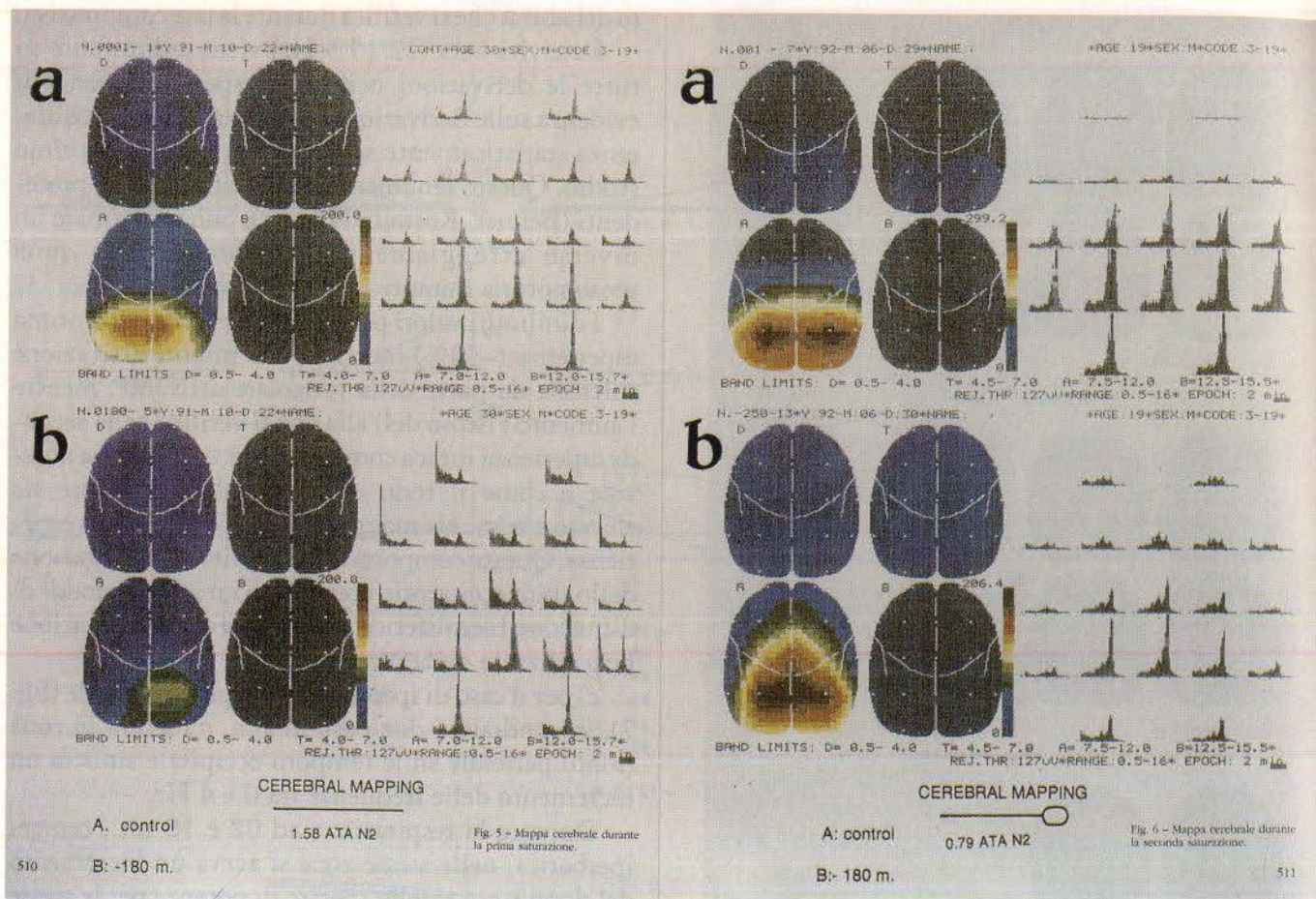


Fig. 6 – Esempio di mapping cerebrale a quota – 180 mt in due diverse saturazioni (a –205 e –255 mt).

caso come negli studi sulla saturazione, la popolazione esaminata è modesta (n. 6 soggetti).

L'aver a disposizione i valori degli spettri di potenza per le rispettive bande di frequenza permette di eseguire un controllo statistico nelle diverse condizioni e di elaborare il segnale con una funzione matematica, che meglio può dare una descrizione del fenomeno.

La interpolazione lineare con una retta di regressione, se dà un'idea del fenomeno può smorzare, per la configurazione geometrica stessa, eventuali oscillazioni dei valori che, invece, sarebbe opportuno poter valutare, per cui l'interpolazione con altra funzione, se possibile, sarebbe da considerare.

Inoltre, a differenza di altri studi, specie sulla saturazione, che si limitavano a sole tre derivazioni come massimo per ogni emisfero, questi dati sono ricavati da 19 derivazioni distribuite su tutta la superficie encefalica per cui sono più attendibili e

danno un numero maggiore di informazioni.

Inoltre l'uso della cuffia precablata con i suoi elettrodi posti sempre nella stessa posizione rende ripetibili e confrontabili i dati registrati in giorni diversi, senza costringere gli operatori a portare elettrodi a permanenza.

La particolare elaborazione dei dati dà la possibilità di un confronto statistico fra i profili di due situazioni, sperimentali, come nel caso dell'02 a 0 mt ed a 2.8 ATA, o di due profili di immersione con varie concentrazioni di gas respiratori, permettendo di osservare le caratteristiche di ciascuno.

Le modificazioni EEG, specie per le esperienze di saturazione, confermano quanto già osservato in precedenza (per la bibliografia vedi Lemaire, Rostain HPNS); la loro completa reversibilità le rende espressione di modificazioni dovute alle diverse condizioni di habitat, quindi possono essere considerate accettabili da un punto di vista fisiologico. Però si rende



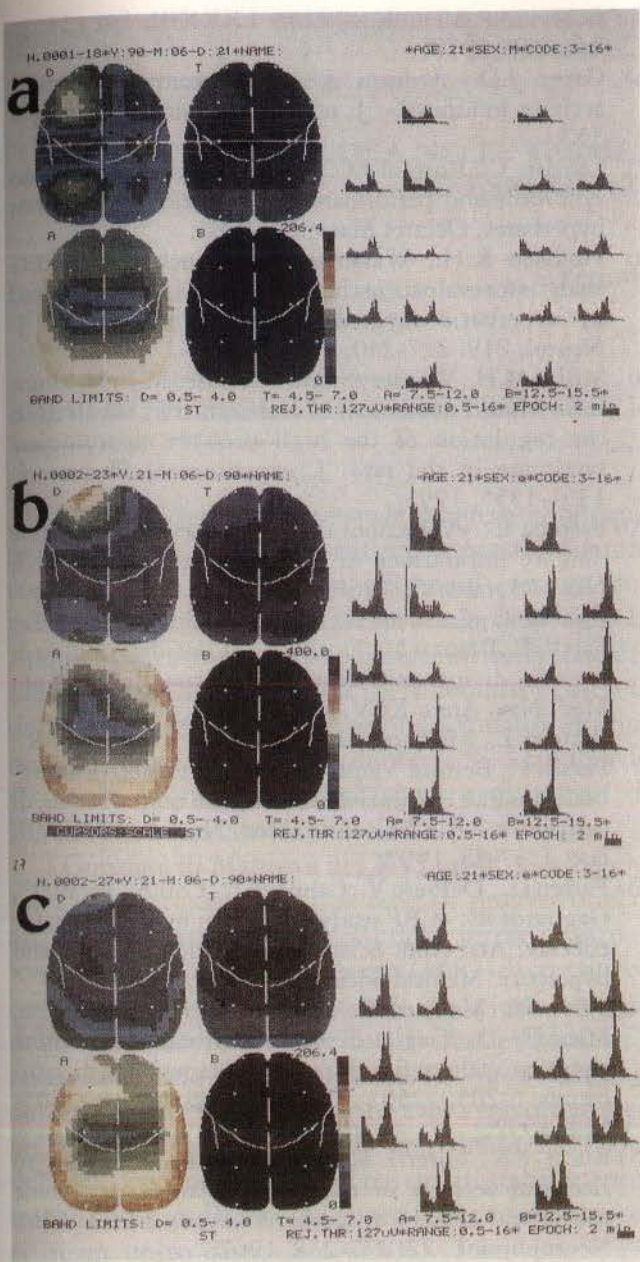


Fig. 7 – Risultati del mapping cerebrale di un soggetto con iperossia A con aria normobarica – B con ossigeno a 2.8 ATA – C con aria normobarica dopo O<sub>2</sub> a 2.8 ATA.

indispensabile un loro continuo monitoraggio durante fasi così importanti di cambiamento di habitat, per evitare il passaggio da condizioni di accettazione fisiologica del fenomeno a condizioni patologiche e quindi di pericolosità per gli operatori.

Anche, per quanto riguarda le osservazioni sul-

l'O<sub>2</sub> si confermano gli studi precedenti (Holbach, 1976; Pastena 1968); si nota però, come dopo 15' di respirazione a 18 mt (2.8 ATA di O<sub>2</sub>) si mettano in funzione meccanismi fisiologici di compenso, che sono simili a quelli che si verificano durante le immersioni in saturazine. Ciò conferma, in maniera indiretta, l'azione tossica dell'O<sub>2</sub>.

La riproduzione, nel caso di iperossia osservato, sotto respirazione di O<sub>2</sub> iperbarico, di un focolaio di sofferenza cerebrale, che in studi successivi alla SPECT (Pastena 1992) si è visto essere una zona di ipoflusso ematico, ripropone in termini chiari la tossicità dell'O<sub>2</sub> in certe situazioni e la necessità di prevenirla con ulteriori studi.

Da quanto precede si può concludere che l'EEG è molto utile, dal punto di vista del controllo e della valutazione fisiologica di un habitat o di una situazione neurofisiologica; però è necessario considerare alcuni fattori per una corretta interpretazione dell'EEG in condizioni di iperbarismo.

Infatti, rispetto all'analisi di un EEG in condizioni normobariche, sono da considerare una serie di fattori:

- 1) la quantità di una particolare attività bioelettrica (ovvero la percentuale rispetto alle condizioni precedenti);
- 2) la persistenza nel tempo di tali bioritmi;
- 3) la loro reversibilità o meno;
- 4) la loro sede di comparsa;
- 5) le conseguenze neurofisiologiche, che la loro presenza può sviluppare.

Tenendo presenti questi criteri, si può affermare che l'EEG, se usato con le nuove tecniche di mapping cerebrale, può dare una serie di utili informazioni su quelle che sono le performances neurofisiologiche degli operatori in ambiente iperbarico.

È necessario però fare alcune considerazioni:

- 1) ai dati debbono essere sottratti gli artefatti;
- 2) il protocollo sperimentale con il metodo di analisi scelto, specie negli studi di confronto, deve essere rigorosamente seguito;
- 3) gli studi elettroencefalografici possono dare più ampie informazioni se integrati con altre osservazioni neurofisiologiche come i potenziali evocati cognitivi e come i reattivi mentali di abilità, poiché ad una situazione cognitiva aperta ad ogni possibilità, come avviene, normalmente, durante una registrazione elettroencefalografica, si aggiunge l'analisi di un'attività bioelettrica mirata ad un compito cognitivo specifico.



**Riassunto.** — Gli Autori, prendendo spunto da alcune precedenti osservazioni sugli effetti elettroencefalografici di respirazione di O<sub>2</sub> a 0 mt ed a 18 mt. e sulle performances elettroencefalografiche durante due esperienze di saturazione a - 205 ed a - 255 mt. e su di un caso di iperossia documentato con EEG, hanno cercato di dedurre alcuni criteri di valutazione dell'attività elettroencefalografia in medicina iperbarica.

**Résumé.** — Les Auteurs, à propos d'observations précédentes sur les effets électro-encephalographiques de la respiration de O<sub>2</sub> à 0 mt et à 18 mt et sur les performances électro-encephalographiques pendant deux expériences de saturation a - 205 et à - 255 mt et enfin sur un cas d'hyperoxie démontrée par EEG, ont essayé d'établir des principes d'évaluation de l'activité EEG en médecine hyperbarique.

**Summary.** — Having in mind previous studies on EEG performances in the course of at 1 and 2.8 ATA O<sub>2</sub> breathing, of saturation's diversings and of a to oxygen hypersensitivity's episode, the authors performed same standards about the EEG performances in hyperbaric environments.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Bennet P.B., Blenkan G.D., Roby J., Youngblood D.: «Suppression of the high pressure nervous syndrome in human deep diver by He-N<sub>2</sub>-O<sub>2</sub>». Undersea Biomedical Research 1, 221-237, 1974;
- 2) Bennet P.B., Dossett A.N.: «Undesiderable effects of Oxygen-Helium breathing at great depths». Underwater Physiology Sub-Committee, Report No 260, 1967;
- 3) Bennet P.B., Dossett A.N.: «Alteration in EEG frequencies in animals exposed to 700 ft and 4000 ft. Aerospace Med. 44, 239-244, 1973;
- 4) Clark J.M.: «Oxygen toxicity». In Bennett P.B., Elliott D.H., Underwater Medicine, 1982;
- 5) Fontanesi S., Ghittoni L.: «La sindrome nervosa da alte pressioni. Rassegna dei più recenti contributi scienti-

- fici». Ann. Med. Nav. Anno LXXXIII, fasc. 11, p. 241-270, 1978;
- 6) Green J.D., Arduini A.: «Hippocampal electrical activity in arousal». J. of Neurophysiology 17, 533-557;
- 7) Lemaire C., Rostain J.C.: «The high pressure nervous syndrome and performance». Collection impressions hyperbares, Octares Marseille, 1988;
- 8) Holbach K.H., Wassmann H., Sanchez F.: «EEG analysis for evaluating chronic cerebral ischemia treated by hyperbaric oxygenation and microsurgery». J. Neurol. 219: 227-240, 1978;
- 9) Millan M.H., Wardeedy Smith B., Halsey M.J., Meldrum B.S.: «Brain nuclei and neurotransmitters involved in the regulation of the high pressure neurological syndrome in the rat». J. experimental Pharmacol. 1351-1355, 1991;
- 10) Pastena L.: «Variazioni dell'attività evocata corticale durante respirazione di O<sub>2</sub> iperbarico». Ann. Med. Nav., 73, fasc. VI, 1968;
- 11) Pastena L., Caraceni A., Mainardi G., Gagliardi R., Faralli F., Brauzzi M., Fiorito A.: «Considerazioni su di un caso di iperossia documentata con EEG». Ann. Med. Nav. Anno XCV, fasc. IV, 507-515, 1990;
- 12) Pastena L., Mainardi G., Caraceni A., Gagliardi R., Faralli F., Bernini Vanni P.: «L'attività elettrica cerebrale durante respirazione di ossigeno normobarico, di ossigeno a 2.8 ATA». Ann. Med. Nav. Anno XCVII, fasc. I, 37-48, 1992;
- 13) Pastena L., Di Piero V., Cappagli L., Coli A., Faralli F., Gagliardi R.: «CBF study on oxygen hyperbaric toxic effects». Atti Ann. Scientific Meeting Undersea and hyperbaric Medical Society Bethesda, 1992;
- 14) Pastena L., Mainardi G., Seri S., Faralli F., Caraceni A., Matarese D., Gagliardi R.: «Confronto dell'attività elettroencefalografica durante due esperienze di saturazione (-205, -250)». Giornale Med. Militare, 503-513, 1992;
- 15) Rucci F.S., Giretti M.L., Laroce M.: «Changes in electrical activity of the cerebral cortex and some subcortical centers in iperbaric oxygen EEG». Clin. Neurophysiol., 22: 231-238, 1967;
- 16) Torbati D.: «Oxygen and brain physiology-functions». A review 9th Int. Sim. on Underwater and Hyperbaric Physiology. Undersea and hyperbaric medical society. Bethesda, 1987;
- 17) Wood J.D., Watson W.J.: «GABA levels in the brain of rats exposed to oxygen at high pressure». Can J. Biochemical Physiol., 41: 907-1913, 1963.

## LA CRENOTERAPIA NELLE TERME MILITARI ACQUESI: ORIGINI STORICHE ED ESPERIENZA CLINICA ATTUALE

S.Ten.me. G. Marchese

### BREVI NOTE STORICHE SULLE TERME MILITARI DI ACQUI

Le radici del centro termale acquese affondano nella storia più remota ed è tuttora impossibile datare con precisione l'epoca in cui i Romani avessero scoperto e valorizzato le virtù terapeutiche dei fanghi di Acqui. Si sa tuttavia che le popolazioni autoctone dei Liguri-Stazielli avessero già sperimentato l'efficacia delle cure crenoterapiche secondo quanto riferito nelle memorie di Tito Livio nel 163 a.C. I fanghi e le terme di Acqui sono altresì citati negli scritti di Plinio, Strabone, Seneca e Tacito.

I Gonzaga di Mantova nel XVI secolo si adoperarono per l'attuazione di una serie di provvedimenti atti a migliorare le condizioni delle terme e sotto il loro ducato furono avviati i lavori (1687) di costruzione della prima parte dell'attuale complesso termale delle "Antiche Terme" civili e di quelle "Militari", resasi necessaria dopo che un'enorme frana staccatasi dal sovrastante Monte Stregone aveva travolto e seppellito otto anni prima quello precedente. All'epoca della successione dei Savoia i tre tipi di stabilimento, quello civile, militare e dei poveri erano tutti compresi in un unico caseggiato (1708). Tuttavia sin dal 1750 si era pensato di erigere un fabbricato a parte per i militari e nel 1787 il regnante Vittorio Amedeo III°, dopo aver constatato personalmente la necessità di una simile opera, ordinò l'avvio dei lavori per la costruzione dello stabilimento militare. I lavori si protrassero per lunghissimo tempo sotto i Regni di Carlo Emanuele IV, Carlo Felice, per concludersi all'epoca di Vittorio Emanuele III° con il fabbricato il cui corpo principale è la continuazione ad est dello stabilimento civile riedificato, come già detto, nel 1687 da Ferdinando Gonzaga. In comune con il civile, allora come adesso, ebbe le sorgenti termali. L'8 settembre 1943 le forze tedesche trasferirono i reparti

cura dell'Ospedale Militare "Chiappella" di Genova presso lo Stabilimento Termale di Acqui (Foto 1).

### IL BACINO TERMALE DI ACQUI

L'acqua termominerale di Acqui utilizzata per la crenoterapia proviene dagli strati geologici profondi a temperature differenti secondo le sorgenti considerate. Essa deriva, sulla base di studi geologici effettuati, dalle acque piovane cadute circa 60 anni prima sui rilievi appenninici liguri (gruppo di Voltri) e penetrate nel terreno ad una profondità di circa 3000 metri raggiungendo così in tale sede la temperatura di circa 100° C. Le acque termominerali di Acqui sono classificate come solfuree-bromo-iodiche giustificando pertanto l'ampiezza sia delle indicazioni cliniche (reumatologia, pneumologia, otorinolaringoiatria) che delle varie metodologie terapeutiche. Sono presenti in Acqui due sorgenti principali: la "Bollente", 75° C, portata 540 lt/min; il "Lago delle Sorgenti" prospiciente e da cui attinge lo Stabilimento termale militare, 45° C, portata 400 lt/min. La composizione chimica delle acque sorgenti risulta in dettaglio così composta: residuo fisso a 180° C: gr. 2,308 (Foto 2).

Ioni	mg/litro	Ioni	mg/litro
Sodio	707	Cloro	1.128
Calcio	136	Solfato	242
Potassio	15,8	Carbonato	532
Magnesio	2,1	Solfidrico	10,2

### OSSERVAZIONI TECNICO-CLINICHE

Importante ai fini della comprensione dell'azione terapeutica conseguente all'applicazione del fango è il procedimento riguardante la preparazione dello stes-





Fig. 1 – Panoramica dello Stabilimento balneo-termale militare Acqui Terme.



Fig. 2 – Sorgente sulfureo-salzo-bromo-iodica.



so nelle Terme Militari di Acqui. I fanghi terapeutici costituiscono la risultante della lunga commistione delle acque minerali provenienti dal sopra menzionato bacino termale di Acqui con una sostanza solida di natura argillosa (di origine lacustre, palustre o fluviale). Le proprietà terapeutiche del fango derivano dunque dall'acqua minerale che nel caso delle terme di Acqui è di tipo sulfurea-bromo-iodica ipertermale posta a contatto ed alla quale si sommano le proprietà intrinseche della componente solida (argilla). Il processo attraverso cui avviene l'intima commistione prolungata per molti mesi fra argilla ed acqua minerale prende il nome di "maturazione" e produrrà una massa cinerea, di grana finissima, di consistenza cremosa, dotata di notevole plasticità e soprattutto di ampio potere di conservazione del calore. In Acqui, per antica tradizione, la maturazione del fango avviene in due anni anche se, secondo il parere di autorevoli esperti in Idrologia Medica, sarebbero sufficienti 6 mesi; trattasi pertanto di fango terapeutico maturato in maniera eccezionale. Pertanto per fango terapeutico tipo "Acqui" non si vuol intendere soltanto la semplice miscellanea di un'acqua minerale con una componente solida ma l'esistenza di almeno tre caratteri distintivi che ne costituiscono le caratteristiche chimico-fisiche, biologiche e terapeutiche:

- un supporto inorganico;
- la presenza di una qualificata acqua minerale (sulfurea-salzo-bromo-iodica) intimamente commista al soprariferito supporto solido per un tempo ben determinato;
- lo sviluppo di un particolare micro-fitozoplancton (alghe, solfobatteri, termofili) nel contatto di questa massa, che è evidenziato dalla comparsa in superficie delle cosiddette "muffe". Inoltre il fango, in confronto all'acqua minerale, ha le caratteristiche di poter essere applicato ad una temperatura molto superiore, dell'ordine di 48°-49° C, risultata ben tollerata dal paziente in condizioni di normalità ed altrimenti improponibile per il bagno da solo. Il fango già utilizzato viene recuperato generalmente, provvedimento questo adottato da tutte le Stazioni Termali, considerata l'impossibilità di usare soltanto il fango nuovo e la assoluta innocuità quale veicolo di processi infettivi. Il recupero del fango usato ed il deposito dello stesso nelle vasche di maturazione prende il nome di "rigenerazione".

La fangobalneoterapia secondo le disposizioni legislative vigenti in materia sanitaria attualmente

consta di una serie di 12 applicazioni la cui esecuzione è subordinata, attraverso opportune indagini anamnestiche ed esame obiettivo, all'accertamento delle indicazioni ed all'esclusione di eventuali controindicazioni di tipo assoluto o relativo. Infatti l'organismo umano reagisce alla stimolazione termica secondo modalità ovvie ma non sempre esattamente preventivabili, coinvolgendo sempre ed in maniera massiva l'apparato cardiocircolatorio: vasodilatazione diffusa con profusa diaforesi dell'entità di circa 1-1,5 litri/1-2 ore e perdita di elettroliti; ipotensione seguita talvolta da puntate ipertensive sia nei valori sistolici che diastolici, tachicardia, tachipnea (inizialmente; successivamente il respiro si fa più ampio e profondo con rallentamento del ritmo). Compito pertanto dei sanitari è prevenire, adottando provvedimenti cautelativi, che simili modificazioni dei parametri siano, in particolari soggetti preventivamente individuati allo screening preliminare, causa di alterazioni che esorbitano dall'ambito della fisiologia. Il fango si configura come un farmaco perfettamente dosabile sia nella quantità che nella sede di applicazione e quindi somministrabile secondo modalità differenti a seconda delle condizioni generali di salute del soggetto. Le indicazioni alla terapia fangobalneoterapica riscontrabili nella nostra casistica sono rappresentate prevalentemente dalle reumoartropatie e sindromi dolorose ad esse collegate conseguenti a postumi traumatici dipendenti da causa di servizio, malattie dismetaboliche, fenomeni degenerativi primari, attività sportive.

Le controindicazioni al ciclo di fangoterapia annoverano invece le fasi infiammatorie delle patologie incluse nelle indicazioni nonché malattie intercorrenti in fase acuta e coesistenti che compromettano temporaneamente e definitivamente le condizioni generali del paziente. A tal proposito le cardiopatie non ben compensate oltretutto quelle scompensate, il cuore polmonare cronico, le miocardiopatie gravi, l'aterosclerosi e precedenti ischemici transitori cerebrali, l'insufficienza respiratoria accertate attraverso l'esame clinico e strumentale risultano essere importanti controindicazioni alla fangobalneoterapia. La positività all'indagine anamnestica e clinica per pregresso infarto del miocardio in un soggetto in apparente buona salute impone un'attenta valutazione della funzionalità cardiocircolatoria rispetto all'estensione della fangatura. Controindicano la fangoterapia inoltre la tubercolosi in fase attiva o



guarita da meno di due anni, tromboflebiti in atto, manifestazioni emorragiche in atto o recenti, insufficienza renale, nefropatie acute (quelle croniche assumono valore di controindicazione relativa), pregressi episodi epilettici, neoplasie in specie se a metastatizzazione ossea. L'età avanzata anche se di per sé non costituisce una controindicazione assoluta rappresenta tuttavia nel concetto di "fase termale" (fase della malattia in cui la crenoterapia può essere attuata senza danno o senza provocare reazioni abnormi o dannose) un aspetto da valutare primariamente tenendo conto innanzitutto delle condizioni generali del paziente (età biologica rispetto all'età anagrafica) e secondariamente dei prevalenti fenomeni di osteoporosi particolarmente evidenti durante la senescenza che secondo taluni Autori poco si giovano anzi sono accentuati dalla fangoterapia. Inoltre si terrà conto dell'eventuale terapia farmacologica assunta precedentemente all'inizio del ciclo di cure lutoterapiche nonché di diatesi litiasiche renali ed epatiche, ulcere e fistole cutanee, flebopatia varicosa. Pertanto nei soggetti nei quali, al momento della visita di accettazione, si può prevedere un insostenibile impegno dell'apparato cardiovascolare si adotteranno particolari misure prescrittive: gradualità nell'applicazione del fango, limitazione nella estensione dello stesso, riduzione nei tempi di applicazione, sostituzione della doccia al bagno e quando vi è necessità piccoli supporti farmacologici (analettici). In termini pratici tuttavia una fangatura monoarticolare od oligoarticolare può essere tollerata anche molto bene da parte di pazienti per i quali un'applicazione "total body" sarebbe assolutamente improponibile. L'esecuzione della fangoterapia avviene secondo consuete modalità: è eseguita a digiuno, in appositi camerini situati al piano terra; l'estensione della fangatura potrà essere "a tutto corpo" (restano liberi: la testa e la regione anteriore del collo e del torace nonché un arto superiore alternativamente), "a mezzo corpo" o "a mezza vita", ad uno o più arti, in mastelli (immersione di mani o di piedi in mastelli ripieni di fango). Il paziente si adagia su un apposito lettino sul quale precedentemente è stato distribuito uno strato di fango dello spessore di circa 8-16 cm in corrispondenza delle parti posteriori da trattare (indicate dall'Ufficiale medico su apposita scheda). Successivamente le parti anteriori da trattare vengono ricoperte da un ulteriore spessore di fango ed il paziente viene lasciato, sotto costante sorveglianza, all'azione del fango

per circa 15 minuti, ben coperto da lenzuola e coperte per evitare la rapida dispersione del calore. Il fango utilizzato (previamente sottoposto a processo di maturazione di circa 2 anni come già riferito) ha subito, nelle ultime 24 ore precedenti l'applicazione, i trattamenti di impastamento meccanico o manuale e di eutermalizzazione il quale ultimo determina il raggiungimento della temperatura desiderata intorno ai 48°-49° C. Del fango che si applica sul paziente, la parte a contatto con la pelle esplica gli effetti terapeutici di cui si parlerà avanti, mentre gli strati soprastanti, che non sono a diretto contatto con il paziente e che, come già è stato riferito, sono recuperati per la rigenerazione, hanno solo la funzione di mantenere più alta la temperatura. Se ne deduce l'importanza dell'azione del calore in sé che qualifica la fangoterapia come un mezzo "fisico" tra i più potenti e meglio tollerati. Terminata l'applicazione del fango, il paziente viene immerso in un bagno di acqua minerale alla temperatura di circa 40° C per circa 3 minuti. Il bagno termale che segue la fangoterapia ha azione complementare. Alla temperatura alla quale l'acqua raggiunge le vasche il bagno può determinare reazioni eccessive e dannose, se l'immersione è totale e supera qualche minuto. Possono aversi, in tal caso, fenomeni ipotensivi seguiti da ipertensione, palpitazioni, cefalea, profonda astenia. Si raccomanderà pertanto di non prolungare l'immersione più del necessario e talvolta di aggiungere acqua fredda sino a portare la temperatura del bagno ad un livello tollerabile soggettivamente. Successivamente il paziente viene asciugato con biancheria calda ed adagiato sul letto della propria camera ben coperto per circa un'ora, intraprende la cosiddetta "reazione", caratterizzata da una profusa diaforesi, durante la quale il soggetto si rinfranca dopo lo sforzo sostenuto dai vari apparati. A seguito di una estesa applicazione di fango terapeutico e della successiva reazione si possono verificare perdite sudorali fino a 1500 cc; in realtà però il valore più attendibile statisticamente è sui 600/800 cc con differenze anche notevoli fra le prime e le ultime sedute del ciclo di cure e fra i diversi soggetti in relazione all'età ed alla costituzione fisica. Ad ogni modo l'effetto benefico delle fangature è indipendente dal grado maggiore o minore di sudorazione generale. L'acqua eliminata con il sudore nonché quella riversatasi nel compartimento extracellulare per opera dello stimolo calorico determinano una condizione di ipovolemia che associata al

necessario aumento della portata cardiaca determina un aumentato fabbisogno nella introduzione di liquidi.

Dal punto di vista metabolico, considerati altresì i risvolti clinici deducibili, è inoltre importante considerare le possibili variazioni di alcuni parametri: aumento dell'uricemia e riduzione dell'uricuria; diminuzione del rapporto albumine/globuline; normalizzazione del metabolismo lipidico; riduzione della glicemia.

Da menzionare, per le implicazioni psicologiche che spesso determina sul paziente, la cosiddetta "crisi termale". Essa è una sindrome clinica che può insorgere nei pazienti sottoposti a crenoterapia spesso fra il quinto o sesto giorno di cura. Si caratterizza per due ordini di sintomi: generali e locali. Fra i primi si annoverano: malessere, astenia, insonnia, lieve rialzo febbrile, modificazione dell'alvo, talvolta diminuzione della pressione arteriosa. I sintomi locali sono rappresentati sia da riacutizzazioni dei processi cronici reumatici, sotto forma di dolori più o meno intensi, che da insorgenza di una nuova sindrome algogena. È ormai dimostrato ampiamente, anche da rilevazioni statistiche effettuate in altri centri termali, che sia la comparsa quanto l'intensità della "crisi termale" hanno scarsa rilevanza ai fini del risultato della lutoterapia. Anzi, secondo quanto riferito in Trattati di Idrologia Medica degli albori di questa disciplina "la crisi termale timbra il successo della cura". Tuttavia è importante ai fini clinici poter differenziare la crisi termale da fenomeni di intolleranza o stanchezza termale che talvolta possono rendersi manifesti precocemente in portatori di malattie sistemiche sino ad allora latenti o misconosciute (ad esempio portatori di neoplasie maligne non diagnosticate). È necessaria in tal caso la interruzione immediata della cura. La durata della crisi termale è in genere di 1-2 giorni; il trattamento sarà sintomatico, talvolta si inviterà il paziente a sospendere momentaneamente la fangoterapia, talvolta ad assumere antidistonici.

## CONCLUSIONI

Il meccanismo d'azione della fangoterapia è molto complesso e per molti aspetti ancora sconosciuto, tuttavia al momento attuale consta delle seguenti considerazioni:

– la reazione generale di adattamento, intesa come

risposta dell'organismo alle variazioni ambientali indotte dal mezzo termale;

– la profusa sudorazione che comporta imponenti mobilitazioni di masse idrosaline e la loro successiva reintegrazione;

– l'iperemia attiva indotta dal fango, funzionalmente molto più finalizzata dell'iperemia passiva caratteristica dei processi infiammatori cronicizzati, degli esiti di fratture, delle lesioni capsulari, legamentose e muscolari;

– le reazioni alla stimolazione termica, caratteristiche dei tessuti interessati dal processo infiammatorio: esaltazione di molteplici attività enzimatiche, attivazione degli scambi metabolici, correzioni di alterazioni trofiche o di situazioni algogene locali;

– azioni proprie degli elementi contenuti nell'acqua minerale, in particolare dello zolfo che viene assorbito e fissato nelle proteine della matrice extracellulare articolare (proteoglicani);

– la stimolazione alla sintesi endogena di cortisolo, endorfine ed anticorpi;

– l'azione antalgica e decontratturante sulle vie nervose, sulla trasmissione degli stimoli dolorosi, sui tessuti fibrosi, sul tono e sulla rigidità muscolare;

– l'attivazione di fattori fibrinolitici ed eparinosimili;

– in ultimo ma non per importanza la migliorata cenestesi che taluni avvertono nel corso od alla conclusione della cura che potrebbe essere attribuita secondo taluni Autori ad attivazione metabolica della serotonina di cui è noto il deficit negli stati depressivi.

È comprensibile dunque secondo quanto esposto precedentemente circa l'azione generale della fangobalneoterapia sulla muscolatura del paziente, come essa si presenti bene irrotata e rilasciata, per cui questo è il momento ideale per integrare il ciclo di cure con i massaggi e la chinesiterapia. La chinesiterapia affiancata alla fangoterapia è svolta da un terapista ed è rivolta preminentemente alla riabilitazione dell'apparato scheletrico, muscolare ed articolare del paziente con esercizi e movimenti di vario tipo (liberi, assistiti, contrastati, sul lettino). È perciò possibile rilevare come spesso tale associazione terapeutica, oltre a determinare un sollievo immediato dal dolore e della limitazione funzionale, si traduce in maggiore ampiezza dei movimenti articolari, maggior resistenza allo sforzo e minore sensibilità dolorosa, rallentando o arrestando l'evoluzione della malattia artrosica



che di norma è a carattere evolutivo. Anche in questa prospettiva i procedimenti riabilitativi saranno personalizzati a seconda delle manifestazioni cliniche e delle situazioni individuali.

**Riassunto.** — Le terme militari di Acqui costituiscono un patrimonio storico e clinico per la prevenzione e la terapia delle forme degenerative di malattie reumatiche nell'ambito della Sanità Militare sin dal 1787. L'efficacia della crenoterapia è prevalentemente la risultante dell'azione terapeutica svolta dalle acque minerali del bacino termale di Acqui. Si discutono inoltre le principali indicazioni e controindicazioni alla lutoterapia ed i trattamenti associati di tipo massoterapico e riabilitativo.

**Résumé.** — Les thermes Militaires d'Acqui Terme sont une ressource historique et clinique pour la prévention et la thérapie des pathologies dégénératives dans les limites de la Santé Militaire dès 1787.

L'efficacité de la crénothérapie est pour la plus part le résultat de l'action thérapeutique déroulée par les eaux minérales du bassin thermal d'Acqui.

On discute en outre les principales indications et contre-indications à propos de la cure de bains de boue et des traitements associés à massothérapie et réhabilitation.

**Summary.** — Military Hot Springs are a historical and clinical legacy for the prevention and therapy of the degenerative forms of the rheumatic diseases in the Medical Corps circles from 1787.

The efficacy of crenotherapy is predominantly the result of therapeutic action made by mineral waters of thermal basin in Acqui. The Author talks about the main indications and contraindications to the crenotherapy and associated massotherapeutic and rehabilitative treatments.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Messina B., Grossi F.: «Elementi di Idrologia Medica». Società Editrice Universo, Roma 1991;
- 2) Ricci G.: «Patologia reumatica e fangobalneoterapia». La Clinica Termale, fasc. 3, pag. 151-157, Società Editrice Universo, Ottobre-Dicembre 1985;
- 3) Ricci G., Boffa E., Mondavio M.: «Il trattamento termale dei reumatismi infiammatori cronici dell'adulto». Relazione presso il 52° Congresso Nazionale dell'Associazione Medica Italiana di Idroclimatologia, Talassologia, Terapia Fisica, Acqui Terme 7/8 Ottobre 1989;
- 4) Colla E.: «Acqui Terme nella Storia». Bozzi Editore, Genova 1978.

## LA PAGINA CULTURALE

### FERITE DEL CUORE: UNA PRIORITÀ\*

Maria Antonietta Coccanari\*\*

In un recente Congresso sulla Storia della Cardiologia, avemmo modo di riferire su un'altra priorità nel campo, e cioè il primo caso al mondo di rianimazione dopo 17 minuti di morte clinica tramite massaggio cardiaco esterno, di cui si occupò diffusamente la stampa nel 1967, e di cui fu Autore il dr. Codro Benedetti a Tivoli. Costui era chirurgo nell'ospedale di questa città, presso la Divisione intitolata a quell'Antonio Parrozzani che l'aveva diretta dal 1904 fino alla morte, e del quale desideriamo ricordare la figura e l'opera perché, primo in Italia e secondo nel mondo, nel 1896 operò con successo una ferita del miocardio; in assoluto fu il primo ad operare sul ventricolo sinistro. Nel 1952 lo stesso Codro Benedetti sopraccitò, in una pubblicazione nella quale riportava un proprio ardito intervento di questo genere, scriveva che a lui incombeva l'obbligo morale di riferire un caso simile che capitava nello stesso ospedale che Parrozzani aveva diretto e che illustrò con la Sua opera e col Suo sacrificio" (1). Il Prof. Parrozzani fu infatti ucciso a revolverate da un suo operato la sera del 2 Novembre 1930 sulla soglia dell'ospedale di Tivoli dove aveva operato fino a tarda ora (2).

Nella Storia della Medicina, ferite del cuore e del pericardio sono state descritte dal '600; ma la terapia era stata sempre medica e aspettativa. Ancora alla fine dell'800 gli studi erano solo sperimentali; avevano la firma di Larrey, Block, Del Vecchio, Martinotti. Nel 1893 Marks aveva proceduto al tamponamento del pericardio e Williams alla sua sutura. Simili interventi erano stati condotti l'anno dopo a Roma da Ferraresi, Sironi e Cappello (3) e in Ungheria dal Lumniczer. Dopo quella sul miocardio del Parrozzani, i casi si

moltiplicarono; Puccinelli, nel 1924, ad esempio, riporta 512 casi nella casistica internazionale (4); ma del resto ancora attorno alla metà del nostro secolo l'intervento era ritenuto così pericoloso (mortalità del 50% nei soli casi pubblicati) che molti continuavano a sconsigliarlo e riferivano su casi a spontaneo esito felice, oppure suggerivano di aspettare e di intervenire solo se le condizioni si facevano gravissime.

La *quaestio*, d'altra parte, è il punto nodale dall'origine della Storia delle suture del miocardio. Così scriveva il Tassi nel 1897, quando affermava che quattro anni prima aveva dato tre punti sul pericardio, con guarigione del paziente. C'era stato anche il famoso caso di Farina: tre punti al ventricolo destro e sei al pericardio; ma il paziente morì in sesta giornata. A 78 giorni di distanza dall'intervento con successo del suo sostituto Parrozzani, in quella pubblicazione il Tassi poteva comunque tornare a stenderne, brevemente, le lodi (5). Infatti, l'anno prima, lo stesso Tassi, sempre nel riferire sui suoi casi di sutura del pericardio, aveva già avuto occasione di scrivere: "La più brillante e forse unica operazione di sutura del pericardio e del ventricolo sinistro fu eseguita or sono pochi giorni nel mio reparto dal mio sostituto dr. Parrozzani, ed ora è in via di guarigione. Di codesto importante caso clinico fra poco il Parrozzani darà pubblicazione (6).

Ecco che sul *Bullettino della Reale Accademia Medica di Roma* si sarebbe letto, in riferimento all'adunanza ordinaria del 28 marzo 1897, il lavoro di Antonio Parrozzani dal titolo: "I primi due casi di sutura del ventricolo sinistro".

Qui l'Autore affermava: "La ferita del miocardio era considerata, sino al principio dell'anno scorso, dalla maggior parte dei chirurghi come il *noli me tangere*. Parrozzani procede con un excursus storico del tema, ricordando piuttosto in dettaglio gli studiosi di cui abbiamo accennato più sopra: Block, che aveva dimostrato il successo della sutura del miocardio

\* Lavoro presentato al Congresso della Società Italiana di Storia della Medicina - Forlì, ottobre 1993.

\*\* Psichiatra, Conservatore del Museo di Storia della Medicina dell'Università "La Sapienza" di Roma.



in animali (e Peyrot che non la riteneva assolutamente applicabile all'uomo); Del Vecchio che la provò, a Napoli, sempre su animali, molti dei quali però morirono nel giro di 4-10 giorni per necrosi del pezzo suturato; quello che aveva una ferita penetrante nel ventricolo sinistro morì dopo 17 giorni; ma altri sopravvissero e Del Vecchio concluse: la sutura del cuore è possibile, e la migliore è quella a punti staccati. Si vede, comunque, nell'insieme, che era tutto un fatto sperimentale. Al momento della pubblicazione di Parrozzani, 4 erano i casi di intervento sul ventricolo umano: 2 dell'Autore, di cui uno con successo, entrambi sul sinistro; e 2 sul destro: quello di Farina con morte, e quello di Rhen ad esito felice; mentre numerose erano quelle del pericardio sia con esito letale che con guarigione, come i casi del Tassi e del Ferraresi. Rispetto alla *quaestio* sull'opportunità dell'intervento, Parrozzani consiglia senz'altro la chirurgia perché ritiene l'esito letale, anche se non fosse immediato, inevitabile, ove la ferita venga lasciata a sé. Sulla non rara frequenza della morte non immediata, le interpretazioni erano varie: Zannetti pensava all'obliquità della ferita e al lungo tragitto di essa nella parete cardiaca; Dupuytren alla disposizione delle fibre del muscolo cardiaco che oppongono ostacoli allo stravasamento di sangue; per Fort la ferita è meno grave se il cuore è colpito al momento della diastole; sulla quale osservazione Zannetti precisa che i vari strati di una parete ventricolare sono necessariamente, considerando il tempo che occorre al tragitto dell'arma, penetrati in sistole e in diastole. A ciò Parrozzani aggiunse una condizione che può ritardare di molto l'esito letale, ed è quello che accadde nel caso da lui operato: la ferita in corrispondenza della punta del cuore. Il sangue, in questo caso, fuoriuscendo dalla cavità ventricolare, non andrebbe ad accumularsi nel cavo pericardico producendo morte istantanea per compressione, bensì andrebbe a versarsi direttamente nel cavo pleurico, tanto più facilmente quanto più è ampia la ferita del pericardio rispetto a quella del miocardio. Si spiegherebbero in questa maniera sopravvivenze eccezionali ricordate dagli Autori del passato: fino a 23 giorni nel caso di Fanton, e comunque molti giorni in altre casistiche. E, nel 1843, in Loreto nella Val di Chiara, tale Angiola Ceccarelli, ferita al cuore sinistro l'11 luglio, moriva il 15 settembre. Queste morti tardive, scrive il Parrozzani, osservate anche nelle casistiche di Zannetti, Ollivier d'Anger, Zamain, Latenet e altri Autori, incoraggia-

no al tentativo chirurgico.

Ora, è obbligatorio tornare a sottolineare che Parrozzani, in questo senso, si ricorda non come il primo che procedette a un intervento sul miocardio, ma come colui che per primo in Italia vi procedette con successo. Torniamo a dire invece che il primo nel mondo ad osare fu in assoluto il Farina, sul ventricolo destro: il paziente di Farina presentava, per una pugnalata in corrispondenza del 5° spazio intercostale sinistro, una ferita del pericardio di un centimetro, e una di 7 mm di larghezza nel miocardio del ventricolo destro; furono dati tre punti staccati sul miocardio; il decesso sopravvenne in sesta giornata. Il primato assoluto dell'intervento con successo, sul cuore destro, è invece quello di Rhen a Francoforte; è straordinario notare come soltanto di pochissimo esso precedette quello del Parrozzani a Roma sul ventricolo sinistro, mostrando una certa oziosità della puntualizzazione e dimostrando come il clima fosse ormai pronto a questa nuova acquisizione della tecnica chirurgica. Il caso di Rhen era riportato sulla "Semaine Médicale" del 28 aprile 1896; per una pugnalata, il ventricolo destro presentava una ferita larga circa 1,5 centimetri; bastò un punto di sutura.

Ed ecco il caso storico del Parrozzani: costui ci segnala nome e cognome del suo paziente: Barboni Adolfo, di anni 32, romano, facchino, costituzionalmente molto robusto. L'uomo, che nella notte tra il 18 e il 19 aprile 1896 aveva ricevuto tre colpi di pugnale uscendo dall'osteria, inseguì l'avversario per circa trenta passi, poi svenne. Fu portato all'ospedale della Consolazione. Mostrava tre ferite: due di scarsa entità sul torace e la mano destri, una in corrispondenza del VII spazio intercostale sinistro larga tre centimetri e penetrante. Grave lo stato anemico. Parrozzani giudicò urgente l'intervento chirurgico nonostante il parere sfavorevole dei colleghi, certi che il paziente non sarebbe vissuto nemmeno il tempo dell'operazione. Con l'aiuto del collega Galli, Parrozzani invece intervenne. L'incisione muscolo-cutanea fu applicata a tre centimetri dal margine sternale sinistro in corrispondenza del V spazio intercostale fino alla linea ascellare anteriore, conducendo verso l'esterno in orizzontale; quindi dall'estremità esterna veniva raggiunto in verticale, in basso, il margine superiore della IX costola. All'angolo di unione delle due incisioni iniziava una terza obliqua fino al margine inferiore della IV costa; il II tempo vedeva l'incisione dei muscoli intercostali e della pleura nel V spazio

intercostale per penetrare nella cavità toracica; si recidevano V, VI, VII e VIII costola sulla linea ascellare anteriore con la pleura corrispondente. Ne risultava un lembo cutaneo-osteo-muscolare pressoché triangolare, con base all'arcata costale. Questo ampio sportello si giustificava con il dubbio che potessero essere lesi diaframma e organi addominali. La cavità pleurica era piena di sangue (circa 800 gr.) in parte liquido e in parte coagulato. Rimuovendolo, Parrozzani si avvide del getto rosso-vermiglio che proveniva dalla punta del cuore a intervalli regolari; la soluzione di continuo del pericardio era di circa 2,5 centimetri. Afferrò con pinze di Pean i bordi della ferita del pericardio che spaccò longitudinalmente per circa sei centimetri. Data la posizione bassa della ferita il sacco pericardio mostrava poco sangue; la lesione della punta era di circa due centimetri, il sangue era gettato a ogni movimento sistolico. I movimenti del cuore, del resto, erano rallentatissimi. Parrozzani cacciò immediatamente il mignolo sinistro nella ferita: frenava in questo modo l'emorragia, e fissava la punta per applicare i punti di sutura. Con la mano destra immise l'ago curvo con filo per tutto lo spessore del miocardio senza interessare l'endocardio. Ritirato il mignolo sinistro dal ventricolo, annodò il filo. Come è ovvio, appena passato l'ago, il cuore riprese d'un subito a pulsare per la stimolazione meccanica, e così energicamente che un grande fiotto di sangue oscurò il campo operatorio. Fu messo un altro punto di sutura profondo, e due superficiali con filo di seta n. 2. Sei punti furono applicati per la chiusura del pericardio svuotato del sangue appena versato. Anche la cavità pleurica venne svuotata del sangue raccolto durante l'atto operatorio, con un lenzuolotto molto caldo. Lo sportello fu riabbassato e suturato. L'operazione, senza narcosi, durò 1 ora e 1/4. L'infermo si agitò solo al momento dell'incisione e della sutura della pelle. L'infermo fu messo a gambe in alto, letto n. 18 della Sala Eustachio, reparto del Prof. Tassi. Il secondo giorno il malato fu visitato da Baccelli che, rilevata una minore espansione del torace destro e un solo tono all'ascoltazione, consigliò digitalina di C. Erba; il polso andò regolarizzandosi. Una febbre di 38,9° al 30 maggio, contro quella costante di 37,5°, si attribuì ad una leggera indisposizione gastrointestinale, e diminuì con una purga. Nel frattempo, sino al 5° giorno, la dieta fu solo di latte, e di acqua e cognac per lenire una sete tormentosa. Allora fu messo in posizione orizzontale.

Si passò ai brodi. Dopo 10 giorni si tolsero i punti. Sarebbe stata una guarigione per prima intenzione se non si fossero ulcerati due punti all'angolo della ferita, dove si vide il tessuto muscolare in parte necrosato. Medicature all'ipoclorito di calce eliminarono il tessuto necrotico in 10 giorni. Dal 28 aprile il paziente poté stare a testa elevata; e iniziò una rialimentazione graduale; si alzò dopo un mese e 5 giorni e stette in poltrona; il giorno appresso camminava per la corsia. Dal giorno dopo ancora, per quattro ore al giorno se ne stava in giardino. E fumava. Dal 27 giugno (70 giorni dall'intervento) riprese il faticoso lavoro di facchino di piazza. I toni cardiaci erano perfettamente normali. Visse così per 14 anni.

Il Parrozzani ricorda anche un suo caso con morte il giorno successivo all'intervento nonostante la sua riuscita immediata: una donna di 23 anni, sifilitica, in pessime condizioni generali, che era stata pugnalata in corrispondenza del 3° spazio intercostale sinistro. All'autopsia fatta eseguire dall'Autorità giudiziaria, le suture del pericardio e del ventricolo sinistro erano perfette, né si dimostrarono trombi o emboli. La ragazza era morta per le disastrose condizioni generali: il fegato mostrava, ad esempio, una noce di origine sifilitica.

Parrozzani trasse le sue conclusioni in sette punti chiave:

- 1) bisogna sempre intervenire nelle ferite del cuore, anche se solo come tentativo;
- 2) non si deve narcotizzare;
- 3) bisogna sempre servirsi dello sportello cutaneo-osteo-muscolare;
- 4) non si deve applicare sonda per scopi diagnostici perché può rendere penetrante una ferita che non lo era;
- 5) se non è possibile uncinare, si ricordi comunque che l'introduzione del mignolo nella ferita offre un doppio vantaggio: frena l'imponente emorragia e fissa il miocardio per applicare i punti di sutura; e non si tema la formazione di un trombo;
- 6) cercare di non comprendere nella sutura l'endocardio; e per questo il dito è anche da guida perché dà la sensazione della punta dell'ago;
- 7) in presenza di sintomi da compressione, meglio riaprire lo sportello; al contrario di Rhen, Parrozzani considera il drenaggio da evitare, perché stimolo irritativo sul cuore e perché potente via di infezione (7).

A questo punto dobbiamo lasciare agli specialisti



del settore la valutazione capillare dell'importanza di questo evento, dell'utilità sui casi successivi, del confronto con le tecniche contemporanee. Noi vogliamo solo ripetere quello che affermava Codro Benedetti nel 1952, rendere cioè a Parrozzani "la dovuta giustizia, perché a torto è spesso dimenticato in lavori consimili" (8).

Tuttavia un ritratto del prof. Parrozzani, eseguito dal pittore tiburtino Edoardo Tani, è esposto nell'Accademia di Storia dell'Arte Sanitaria che si trova nell'Ospedale Santo Spirito a Roma ed abbiamo il piacere di riprodurlo nella copertina del presente numero del "Giornale di Medicina Militare"; il ritratto è accompagnato da questa dedica scritta dallo storico tiburtino Vincenzo Pacifici:

*"Antonio PARROZZANI*

*nato ad Isola del Gran Sasso l'11 marzo 1870*

*docente di anatomia chirurgica e corso di operazioni nella*

*R. Università di Roma*

*primo in Italia suturò il cuore umano con risultato di guarigione perfetta.*

*Sanando, confortando, indagando*

*spese l'ingegno e la vita martire della scienza e della carità.*

*Fu ucciso a tradimento da un suo operato il 2 novembre 1930 sopra la soglia dell'Ospedale di Tivoli da lui rinnovato, accresciuto e diretto".*

La via che costeggia l'ospedale porta oggi il suo nome.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Benedetti C.: «Ferite del cuore con sindrome da tamponamento». La Chir. Torac., V, 5, 1952;
- 2) Missoni V.: «L'ospedale e i medici di Tivoli nel '900», in «Medicina e medici a Tivoli». Chicca 1989;
- 3) Tassi E.: «Ferite del paricardio». Bull. Reale Acc. Med. di Roma, anno acc. 1896-97;
- 4) Puccinelli A.: «Ferite del cuore». Bull., LI, 1, 1924;
- 5) Tassi E.: «L'intervento chirurgico nelle ferite del cuore e del pericardio». Bull., anno acc. 1896-97;
- 6) Tassi E.: «Ferite ...». (c.s.);
- 7) Parrozzani A.: «I primi due casi di sutura del cuore». Bull., anno acc. 1896-97;
- 8) Benedetti C., c.s.

## NOTIZIARIO DI ARTE E CULTURA

(a cura di D.M. MONACO)

### **QUADRI SENZA CASA** **dai depositi della Galleria Corsini** **Roma, Palazzo Corsini: Dicembre '93 – Marzo '94**

Questa prima esposizione, che vuole essere la prima di altre a scadenza annuale, nasce da un accurato studio degli inventari, già pubblicati o inediti, tendente alla pubblicazione del catalogo della collezione Corsini nell'ambito della collana dei Musei d'Italia. La mostra riporta alla ribalta la spinosa questione delle opere in "deposito esterno" e cioè dei dipinti, arredamenti e bronzetti dispersi e dati in concessione al più vari Enti dello Stato, i quali non si oppongono ad una richiesta più che legittima di restituzione, ma pongono il più delle volte condizioni di sostituzione talmente vincolanti che la direzione delle Gallerie non può sottostarvi senza grave pericolo della propria dignità e dell'integrità stessa del proprio patrimonio. Il Ministero per i Beni Culturali e Ambientali ha comunque in programma, anche per le successive manifestazioni, una politica di rigore tendente alla riappropriazione dei materiali dispersi, unica garanzia per la loro conservazione ed il loro studio, garantiti da opportune opere di restauro e da periodiche presentazioni per la più larga fruizione possibile. L'originale proposito di esporre quadri recuperati da depositi esterni ha dovuto cedere il posto, per ora, alla prevalente esposizione di opere provenienti da depositi interni, per molte delle quali si è proceduto ad importanti restauri. La Galleria Corsini si sta, comunque, ampliando nei limiti del possibile, grazie anche ad una antica, felice convivenza con l'Accademia dei Lincei nell'antico palazzo Corsini in via della Lungara, sede originaria del primo nucleo settecentesco dell'importante raccolta. L'esistenza autonoma di quest'ultima rispetto alla Galleria Nazionale va in ogni modo difesa anche dopo che sarà possibile disporre dell'intero spazio di Palazzo Barberini. Ciò in quanto il progetto di una grande Galleria Nazionale si rivela già di difficile attuazione

in quanto le sale di Palazzo Barberini sarebbero già largamente insufficienti all'accoglimento delle sole opere (oltre 1500) di cui già la Galleria Nazionale dispone. La Galleria Corsini va quindi tenuta distinta e l'attuale esposizione, e quelle che verranno, è il primo atto di un programma a lungo termine tendente alla sua riorganizzazione che ne consente una visione secondo la sua origine e la sua evoluzione storica. In una tale prospettiva il posto d'onore non poteva che spettare agli iniziatori della raccolta e cioè al papa Clemente XII ed al suo potente cardinal Nepote, Neri Corsini. I due personaggi sono raffigurati in un grande mosaico dovuto a Pietro Paolo Cristofari (fig. 1), affermato mosaicista che ricoprì a lungo la carica di sovrintendente della fabbrica di mosaico vaticana ed ottenne da papa Corsini il titolo onorifico di Cavaliere. L'Autore del cartone da cui fu realizzato il mosaico, identificato nello Zoboli da un bozzetto e da un accenno trovato nell'inventario dei beni del mosaicista, sembra sia invece il Masucci, importante elemento nel filone della ritrattistica ufficiale romana. Pietro Paolo Cristofari realizzò anche per i Corsini un mosaico per l'altare della cappella di famiglia in S. Giovanni in Laterano raffigurante S. Andrea Corsini, servendosi, per l'esecuzione del mosaico, di una copia da Guido Reni fatta da Agostino Masucci. All'opera sagace, fattiva e intelligente, non disgiunta certamente da una squisita sensibilità artistica, del Cardinale Neri Corsini dobbiamo quindi la costituzione del primo nucleo della Galleria. L'opera del Cardinal Nepote fu certamente avallata dalla potente protezione del papa. La Galleria, comunque, sopravvisse ai suoi iniziatori e fu sempre, man mano, accresciuta mediante nuovi acquisti dai principi Corsini. Ad uno di questi, il Senatore Tommaso, dobbiamo un completo inventario delle opere datato





Fig. 1 – Pietro Paolo Cristofari (Roma 1685-1734): Ritratto di Clemente XII col Cardinal Neri Corsini; mosaico, 227x152, Galleria Corsini.

1812. La Galleria fu attiva ancora fino al 1884, anno in cui fu acquisita dallo Stato, che, purtroppo, iniziò subito lo smembramento e la dispersione cui, oggi, finalmente, si intende porre rimedio.

Un altro ritratto che faceva bella mostra di sé era quello del Principe Michele Peretti (Fig. 2), importante recupero dal deposito esterno presso la Camera dei Deputati. Il ritratto, documento del processo di rifeudalizzazione della società italiana tra cinquecento e seicento, ritrae il pronipote di Sisto V che fu eletto a soli otto anni, nel 1585, assistente al soglio pontificio e capitano generale della guardia; ereditò dalla nonna Camilla, sorella di papa Peretti, tutte le ricchezze e i feudi accumulati. Doveva avere però anche qualità personali non comuni se riuscì a conservare anche dopo la morte del prozio una posizione di



Fig. 2 – Pietro Fachetti (Mantova 1535 o 1539 – Roma? post 1616): Ritratto del Principe Michele Peretti; olio su tela, cm. 180x124; Camera dei Deputati: ritirato.

preminenza alla Corte Pontificia. Anche Filippo III volle premiare la sua fede filospagnola elevando a principato la città di Venafrò di cui era signore. Il dipinto ha le caratteristiche tipiche del ritratto ufficiale da parata, con la corazza decorata di insegne araldiche, la fastosa gorgiera di pizzo e le braghe tempestate di perle e trapunte d'oro; può essere datato, dal ricordo del "principato" di Venafrò sulla corazza e dalla foggia delle braghe, al 1605. L'attuale orientamento, in base ai caratteri stilistici che rivelano forti analogie con il Caravaggio giovane, fa attribuire quest'opera al pittore mantovano Pietro Fachetti, autore anche della tavola della biblioteca vaticana "Domenico Fontana che presenta i progetti della biblioteca a Sisto V".

Particolarmente interessante il dipinto di Anniba-





Fig. 3 – Annibale Carracci (Venezia 1589 – Roma 1618): Nascita della Vergine; olio su tela, cm. 190x123, Accademia dei Lincei.

le Carracci, databile al 1610, raffigurante la Nascita della Vergine (Fig. 3), che nelle sue considerevoli dimensioni presenta una articolata impostazione spaziale ed una minuta descrizione della caraffa e della bacinella in primo piano.

Citati negli inventari più antichi della Galleria Corsini sono tre ovali di Guido Reni, che furono venduti per scudi 75 o donati al papa dal Cardinale Cienfuegos all'atto della sua morte nel 1739. Erano comunque già in possesso dei Corsini nel 1740. Il Cienfuegos divenne cardinale titolare di S. Bartolomeo all'Isola nel 1720 e fu protettore della nazione tedesca. I tre ovali rappresentano un Cristo coronato di spine (Fig. 4), una Vergine addolorata (Fig. 5) ed un S. Giovanni Battista. La loro attribuzione a Guido



Fig. 4 – Guido Reni (Bologna 1575-1642): Cristo coronato di spine; olio su rame, cm. 49x40,5 – Galleria Corsini.

Reni è certa. Il modellato, gli intensi contrasti luminosi e la loro espressiva bellezza permettono di attribuire questi dipinti al Reni prima maniera (1618-1620).

Un clamoroso caso di ritrovamento di un dipinto in deposito esterno, da molti anni considerato perduto, è quello della Samaritana al pozzo, dovuta al Guercino (Fig. 6). L'attribuzione al maestro di Cento non è mai messa in dubbio negli antichi inventari della Galleria, ma la presenza a Modena di una copia di migliore qualità fa ritenere che il dipinto Corsini sia soltanto una copia seicentesca realizzata a Roma.

Del bolognese Gian Gioseffo Dal Sole, o almeno di sicura attribuzione a questo maestro, figuravano in mostra una Lucrezia (Fig. 7) in cui sono evidenti influssi del tardo Guido Reni, uno Sposalizio della Vergine, con una interessante ambientazione gotica della scena ed altri due dipinti. La Lucrezia Corsini è strettamente legata alla Lucrezia dello stesso maestro della Galleria Sabauda di Torino. Entrambi i dipinti sono da datare intorno al 1680.





Fig. 5 – Guido Reni (Bologna 1575-1642): La Vergine addolorata; olio su rame, cm. 49x40,5 – Galleria Corsini: direzione.



Fig. 6 – Giovan Francesco Barbieri detto il Guercino (Cento 1591 – Bologna 1666): Samaritana al pozzo; olio su tela – Ministero della Pubblica Istruzione: ritirato.



Fig. 7 – Gian Gioseffo Dal Sole (Bologna 1654-1719): Lucrezia; olio su tela, cm. 103x80 – Galleria Corsini.

Tra i quadri in deposito esterno recuperati figurava in mostra una battaglia di Jacques Courtois detto il Borgognone (1621-1675), che si trovava al Comando Generale della Guardia di Finanza. Il quadro è molto impoverito nel colore ed un recente trauma, che purtroppo ha danneggiato il dipinto, ne ha però permesso il definitivo recupero. Il delizioso "Paesaggio con donne alla fonte" del fiammingo van Bloemen (Fig. 8) figura in un inventario del 1750 con un "pendant" avente per tema un "Paesaggio con cascata" come dono del pittore e con una valutazione per entrambi di 80 scudi. I due dipinti sono databili al 1730 ed il monte che figura sullo sfondo è con ogni verosomiglianza il Soratte.

Di Luigi Gentile, o Louis Cousin, pittore fiammingo che operò a Roma per circa 30 anni (1626-1656) è il Mosè salvato dalle acque (Fig. 9), ancora in deposito esterno al Senato. Questo pittore, noto so-





Fig. 8 – Jan Franz van Bloemen (Anversa 1622 – Roma 1749): Paesaggio con donne alla fonte; olio su tela, cm. 98x41 – Galleria Corsini: deposito.



Fig. 9 – Luigi Gentile (Breynelden 1604-6 circa – Bruxelles 1667): Mosè salvato dalle acque; olio su tela, cm. 56,5x76 – Senato.

prattutto come ritrattista ed autore di quadri religiosi, si dedicò anche con successo a nature morte ed a piccoli, deliziosi paesaggi, di cui il nostro "Mosè" rappresenta un tipico esempio.

Figuravano in mostra anche opere tuttora non recuperate dalla Galleria, come la Natura Morta con putti, (di Niccolò Berrettoni (1637-1682) i putti e forse di Filippo Lauri (1623-1694) la natura morta), in deposito esterno alla Prefettura di Roma e le due tele dell'Arcangelo e della Vergine Annunziata, dovute a Carlo Maratta (1625-1713), in deposito ester-

no al Circolo Ufficiali delle Forze Armate a Palazzo Barberini.

Allo stesso Filippo Lauri è attribuito il paesaggio, mentre le figure vengono ascritte a Francesco Trevisani, dell'olio su rame rappresentante S. Stefano lapidato (Fig. 10). La duplice attribuzione figura in un inventario redatto tra il 1730 e il 1740; l'opera figura come dono del Cardinale Albani al Cardinale Neri Corsini, probabilmente in occasione della concessione della porpora a quest'ultimo. La complessa realizzazione con il Santo in abiti sacerdotali giacente al suolo con le braccia aperte, i carnefici pronti a lanciare su di lui gli enormi sassi che sollevano in alto e, nel cielo, uno stuolo di angioletti pronti ad accogliere il martire con la corona e la palma del martirio, il tutto con uno sfondo paesaggistico di ruderi e templi pagani, sem-



Fig. 10 – Filippo Lauri? (Roma 1623-1694) Francesco Trevisani (Capodistria 1656 – Roma 1746): S. Stefano lapidato; olio su rame, cm. 31x21,5 – Galleria Corsini: direzione.



bra poter fare escludere sull'opera l'intervento di due diverse mani, specie se si paragona il dipinto con un altro, di eguale soggetto, conservato a Burghley House. In definitiva il dipinto, databile intorno al 1687, sembra potersi attribuire all'attività del periodo giovanile di Francesco Trevisani.

Fa parte delle opere in deposito interno alla Galleria Corsini la Madonna col Bambino di Francesco Solimena (Fig. 11). Pervenne alla collezione Corsini nel 1743 come legato di Bartolomeo Massei, fatto Cardinale da Clemente XII nel 1730, all'inizio del suo pontificato. È databile agli anni 1725-1730. L'opera, sia pure nella maniera della composizione stilistica e con l'impiego dei colori freddi, mi è apparsa molto piacevole e di notevole valore artistico.

Citati negli inventari Corsini sin dal 1750 sono quattro deliziosi piccoli pastelli di Rosalba Carriera, rappresentanti i 4 elementi, donati a Clemente XII da Mons. Gianfrancesco Stoppani (Fig. 12).

Questo prelado, di origine milanese, si era stabilito a Roma sotto Innocenzo XIII. Papa Corsini gli aveva



Fig. 11 – Francesco Solimena (Canale di Serino 1657 – Barra 1747): Madonna col Bambino; olio su tela, cm. 67x63 – Galleria Corsini: deposito.



Fig. 12 – Rosalba Carriera (Venezia 1675-1757): L'Aria, L'Acqua, Il Fuoco, La terra; pastello su cartone, cm. 33,5x30,5 – Galleria Corsini.



Fig. 13 – Rosalba Carriera: particolare de Il Fuoco.





Fig. 14 – Francesco Fidanza (1749 circa – Milano 1819): Veduta di un estuario; olio su tela, cm. 97x147 – Galleria Corsini: deposito.

conferito numerosi incarichi, tra cui la Nunziatura a Firenze prima e presso il Senato Veneto poi. È quindi molto probabile che durante il suo soggiorno in terra veneta abbia avuto modo di conoscere e frequentare la pittrice, anzi che sia proprio lui il committente dei

quattro pastelli, databili intorno agli anni 1740, da regalare al papa. Rosalba Carriera, benché negli anni di cui parliamo soffrisse già di disturbi alla vista, rivela una sicura padronanza nella tecnica del pastello non disgiunta da una ricerca psicologica che si rivela sottilmente nell'atteggiamento frivolo dell'Aria, in quello languido dell'Acqua o ancora in quello allusivo del Fuoco (Fig. 13).

Concludiamo la nostra rassegna, per necessità di cose affrettata e sommaria, presentando una delle due opere da attribuire quasi sicuramente a Francesco Fidanza, riportate negli inventari dell'inizio e di metà ottocento (Fig. 14). Questo artista fu allievo di Vernet e Lacroix a Parigi e, più tardi, lo troviamo a Milano alla corte di Eugenio di Beauharnais. Le sue marine, come l'estuario della fig. 14, si presentano avvolte in un'aria nebbiosa con le figurine in controluce che animano tutto il quadro. Al tradizionale motivo della marina il Fidanza innesta la sua forte sensibilità preromantica che ne fa un esponente di cultura europea più che italiana.

**D. M. MONACO**



**ACQUERELLI DI ACHILLE PINELLI**  
**Un fondo recentemente restaurato**  
**Roma, Palazzo Braschi: 3 Giugno-31 Luglio, 1994**

Organizzata dalla Sovrintendenza ai Musei, Gallerie, Monumenti e Scavi del Comune di Roma e dal Gabinetto Comunale delle Stampe al quale gli acquerelli esposti appartengono, la Mostra ha avuto luogo in Palazzo Braschi, sede del Museo di Roma. Il nucleo

principale della raccolta comunale è costituito da circa 200 acquerelli con vedute di chiese romane realizzati da Achille Pinelli tra il 1826 e il 1841.

Le notizie biografiche su Achille Pinelli sono alquanto scarse. Nacque a Roma nel 1809, figlio del



Fig. 1 – Achille Pinelli, San Girolamo degli Schiavoni, Rione IV, Campo Marzio, Via di Ripetta, 1833.





Fig. 2 – Achille Pinelli, Santi Giovanni e Paolo. Rione XIX, Celio, Piazza dei Santi Giovanni e Paolo, 1833.



Fig. 3 – Achille Pinelli, Scala Santa. Rione XV, Esquilino, Piazza di San Giovanni in Laterano, 1834.

famoso Bartolomeo e di Mariangela Gatti. I Pinelli abitavano nella via Felice, l'attuale via Sistina. Certamente il rapporto col padre fu di fondamentale importanza nella formazione sia artistica che personale del giovane Achille ed è l'unico rapporto di cui abbiamo notizie certe in quanto, per esempio, non abbiamo nessuna documentazione circa una sua frequenza dell'Accademia di S. Luca. Fondamentale nella formazione di Bartolomeo Pinelli, e quindi anche del figlio Achille, fu la conoscenza dell'arte di Felice Giani, specie nelle pitture di Palazzo di Spa-

gna, nonché la collaborazione, come disegnatore di figure, nei paesaggi di Franz Kaisermann. Bartolomeo fu anche stimolato nella produzione di disegni di monumenti e rovine dalla conoscenza con i vedutisti stranieri molto attivi in Roma in quel periodo; la bottega dei Pinelli, padre e figlio, ebbe rapporti di interscambio culturale con artisti stranieri come Géricault, Robert e Thomas. Le immagini di cronaca quotidiana di Achille furono anche molto apprezzate da Albert Thorwaldsen, che possedeva molti disegni ed acquerelli dei due Pinelli, attualmente al Museo di Copenhagen.

Da un paragone tra i disegni e gli acquerelli di Bartolomeo e di Achille risalta la differenza tra la magniloquenza e l'enfasi dei disegni del padre, di influenza neoclassica, ed il disegno spezzato e meno incisivo del figlio, con chiari orientamenti romantici e puristi. L'arte di Achille, del resto, non poté non



Fig. 4 – Achille Pinelli, Santi Michele e Magno. Rione XIV, Borgo, Borgo Santo Spirito, 1834.



essere influenzata dai movimenti dei Nazareni e dei Preraffaelliti, in quegli anni molto attivi in Roma. Il nucleo principale della raccolta comunale è costituito da circa 200 acquerelli, di varia provenienza, con vedute di chiese romane. In essi le facciate delle chiese, liberamente interpretate e con gli elementi architettonici assemblati con la fantasia dell'artista, fanno di solito da sfondo a scenette della vita quotidiana di quell'insieme di campestre e di urbano costituito dalla Roma di Gregorio XVI. In queste scenette i personaggi sono facilmente riconoscibili secondo il loro mestiere o la loro classe sociale a seconda degli abiti indossati, non mancano quasi mai prosperose popolane con marmocchi in braccio o attaccati alle gonne ed elementi del clero nelle fogge e nei colori più vari di abiti talari. Questi ultimi di solito osservano tra incuriositi e compiaciuti quanto avviene loro dintorno ed in uno degli acquerelli che



Fig. 5 – Achille Pinelli, Santi Domenico e Sisto. Rione I, Monti, Largo Angelicum, 1834.



Fig. 6 – Achille Pinelli, Santa Maria in Trastevere. Rione XIII, Trastevere, Piazza S. Maria in Trastevere, 1835.

non saprei identificare nel ricordo un personaggio in abito talare non resiste alla tentazione e tira fuori la mano da sotto il mantello per fare una passatina di morra col popolano che lo ha invitato. In alcuni degli acquerelli sono evidenti ripensamenti e rifacimenti, come pure soluzioni varie per superare difficoltà tecniche del disegno. Ciò è evidente, ad esempio nell'acquerello di S. Girolamo degli Schiavoni (Fig. 1), dove la difficoltà dello scorcio degli edifici sul Tevere è superata con l'espedito della densa nuvolaglia sulla destra del dipinto. Questo acquerello è anche interessante per il ricordo del porto di Ripetta, operante dall'inizio del XVIII secolo come scalo del vino, del grano e del carbone provenienti dalla Sabina e dall'Umbria. Purtroppo il porto di Ripetta fu distrutto alla fine dell'800 per la costruzione dei



muraglioni che arginano il Tevere.

Ricordi della vita familiare di Achille sono evidenti nell'acquerello della chiesa dei Santi Giovanni e Paolo (Fig. 2), dove in primo piano è dipinto di spalle un pittore all'opera con tavolozza e pennelli, che potrebbe essere il padre oppure Achille stesso. Sicuramente di un ritratto del padre Bartolomeo si tratta, invece, nell'acquerello della Scala Santa (Fig. 3), ove è ritratto un personaggio con lunghi basettoni e mosca sul mento, in compagnia del celebre cane Molosso. In questo acquerello è da notare un'altra particolarità sorprendente: la firma del pittore, invece che in basso a destra o a sinistra come di consueto, è posta dopo l'iscrizione sulla cornice della chiesa. Da notare, tra l'altro, che la data di costruzione è errata di 50 anni essendo riportato: "A. MDXXXIX" invece che "A. MDLXXXIX". Di particolare interesse l'acquerello della chiesa dei Santi Michele e Magno (Fig. 4), dove alle consuete scenette di vita quotidiana sulla scalinata di accesso alla chiesa e nello spazio antistante fa da sfondo uno scorcio del monumentale colonnato del Bernini. Particolarmente evidente il già ricordato carattere misto urbano-agreste della Roma di Gregorio XVI, in netto ritardo rispetto all'incipiente industrializzazione dei centri del Nord, nel dipinto della chiesa dei Santi Domenico e Sisto (Fig. 5), dove in primo piano, accanto ad un gruppo di religiosi e religiose, fanno bella mostra di sé un tacchino ed altri

capi di pollame. E infine, prelati e giovani donne penitenti in primo piano nell'acquerello di S. Maria in Trastevere (Fig. 6). Tutta la serie di acquerelli, probabilmente, fu realizzata per la clientela straniera che frequentava la bottega dei Pinelli, padre e figlio.

Achille Pinelli, purtroppo, morì a Napoli nel 1841, a soli 32 anni. Eppure dobbiamo a lui una numerosa serie di acquerelli che, sia pure nella relativa libertà dell'interpretazione artistica, ci forniscono una preziosa testimonianza sull'aspetto della Roma dei suoi tempi e sui relativi usi e costumi. Durante la mostra era possibile seguire, accanto agli acquerelli, una serie di diapositive sullo stato attuale dei monumenti illustrati. Il paragone era utile sia per poter apprezzare modificazioni strutturali verificatesi successivamente, sia per stimolare opportune riflessioni sulle condizioni di degrado in cui versano attualmente molti dei nostri monumenti e delle nostre chiese.

In conclusione ricorderemo che le opere esposte nella presente mostra sono state recentemente restaurate mediante pulitura a secco, lavaggio leggero mediante soluzione idroalcolica, spianatura con passepartout di cartoncino antiacido. Il restauro attuale ha permesso anche di rimediare ai danni di un restauro attuato non meno di 40 anni fa con "toppe" di carta ed adesivi non idonei.

**D.M. Monaco**



### **Il Barbaro**

Se irromperà il Barbaro, tu, piccolo uomo sedentario, inerme, pacifista, ubriaco di benessere e di teorie umanitarie, che farai?

Fuggirai protestando? piagnucolerai che non è giusto?

Morirai piagnucolando: ecco che farai.

E non susciterai la pietà di alcuno: le donne e i bambini la suscitano.

È una discriminazione, forse; è máscilismo, forse, ma tant'è: da sempre le donne e i bambini che soffrono e muoiono suscitano grande pietà; gli uomini no.

Perché gli uomini devono combattere. E se non possono combattere, devono almeno saper fare un'altra cosa: devono saper morire.

E tu, piccolo uomo, non lo sai fare.

### **Riflessioni**

Credo che gli uomini, per secoli, abbiano lavorato per dare ad ogni cosa un significato e che da qualche tempo stiano lavorando per toglierglielo.

Imparare è come soffrire: è sempre possibile a tutti.

L'automobile ha fornito all'uomo molte occasioni per rotolare nella polvere.

**C. De Santis**

# MASSIMARIO DELLA CORTE DEI CONTI

a cura di F. Consigliere

(dalla "Rivista della Corte dei Conti" fasc. 2, Marzo-Aprile 1993)

107-28/M – Sezione giurisdizionale Regione Siciliana, 5 marzo 1993: Pres. (ff.) ed. Est. Cilia – P.G. Dagnino – Platania (avv. Celidonio) c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Tumore – Dipendenza dal servizio – Condizioni – Disagi generici – Esclusione.**

*Ai fini pensionistici privilegiati la collegabilità con il servizio di infermità di natura tumorale non può trovare fondamento, per il criterio della "non esclusione", in generici, seppur gravosi, disagi di servizio, ma deve fondarsi su elementi che colleghino in modo plausibile e ragionevole l'affezione alla prestazione di servizio (nella specie trattasi di prestazione militare di leva).*

107-30/M – Sezione giurisdizionale Regione Siciliana, 5 marzo 1993: Pres. Corazzini – Est. Silveri – P.G. Coppola – Manone c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Nervose e mentali – Depressione atipica – Dipendenza dal servizio – Esclusione.**

*In materia pensionistica privilegiata deve essere esclusa la dipendenza da causa di servizio dell'affezione nervosa "depressione atipica", trattandosi di infermità di natura costituzionale e non essendo stata resa, dal ricorrente, la prestazione militare con modalità particolarmente gravose o stressanti.*

117-110 – Sezione giurisdizionale Regione Sardegna, 4 marzo 1993: Pres. Izzi – Est. Di Salvo – P.G.

Cabras – Mugheddu (avv. Atzeri) c. Ministero Tesoro.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Nervose e mentali – Sindrome demenziale – Dipendenza dal servizio – Vigile urbano – Ammissione – Fattispecie.**

*La sindrome demenziale è affezione di natura prevalentemente costituzionale, il cui manifestarsi ed evolversi può essere posto in rapporto di concausalità con il servizio di vigile urbano svolto per lungo tempo in comprovate situazioni di disagio e con assunzione di responsabilità superiori a quelle della qualifica di appartenenza, concretizzandosi fattori di rischio specifico congrui e sufficienti.*

124-167 – Sezione giurisdizionale Regione Sardegna, 20 aprile 1993: Pres. (ff.) Nottola – Est. Avoli – P.G. Coccoli – Deiana (avv. Pettinau) c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Nervose e mentali – Sindrome depressiva cronica – Dipendenza dal servizio – Esclusione.**

*La sindrome depressiva cronica in paziente con personalità borderline è affezione derivante da una costituzionale fragilità della personalità, rispetto alla quale il servizio militare, prestato per di più senza la verifica di particolari situazioni di rischio specifico, concretizza una mera forma di slatentizzazione di un male che sarebbe comunque comparso all'impatto con le difficoltà della normale vita civile.*

175-79587 – Sezione IV pensioni militari, 25 settembre 1992: Pres. (ff.) D'Orso – Est. Salbitani –



P.G. Aulisi – De Angelis (avv. Zenga) c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Congiuntivite subcronica – Dipendenza da causa di servizio – Fattispecie – Ammissibilità.**

*Deve riconoscersi la dipendenza da causa di servizio dell'infermità oculare "congiuntivite subcronica" (di verosimile natura allergica bilaterale) qualora, nel reparto di assegnazione, il militare si sia trovato esposto all'azione dei fattori ambientali tipici della zona (allergeni vegetali: nella specie, lanugine di pioppi).*

176-79611 – Sezione IV pensioni militari, 13 novembre 1992: Pres. (ff.) D'Orso – Est. Peluso – P.G. D'Orazio Montanari c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Psicosi paranoide – Dipendenza da causa di servizio – Limiti.**

*La "psicosi paranoide" riconosce la sua etiopatogenesi in fattori prevalentemente di origine endogeno-costituzionale del soggetto, sui quali possono esercitare un'influenza nociva soltanto eventi lesivi di particolare gravità oppure prolungati periodi di servizio caratterizzati da notevoli stress psichici.*

176-79612 – Sezione IV pensioni militari, 29 settembre 1992: Pres. (ff.) D'Orso – Est. Peluso – P.G. D'Orazio – Prete (avv. Clarizia) c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Sindrome neurastenica – Dipendenza da concausa di servizio – Fattispecie – Ammissibilità.**

*I corsi allievi sottufficiali richiedono usuranti prestazioni sotto il profilo sia psicosofico che intellettuale; di conseguenza è da riconoscere, dal punto di vista medico-legale, una relazione, sia pure concausale, tra il servizio prestato e la sindrome neurastenica, ricorrendo una serie di fattori di*

*servizio, di notevole entità, che possono avere indubbiamente influito negativamente sul decorso dell'affezione neurastenica con andamento ed evoluzione più rapida.*

177-79709 – Sezione IV pensioni militari, 22 settembre 1992: Pres. Pisciotta – Est. Ripepi – P.G. D'Orazio – Bertaglia (avv. Tuozzi) c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Sclerosi a placche – Dipendenza da concausa di servizio – Fattispecie – Ammissibilità.**

*Pur nella indefinibilità dell'eziologia della "sclerosi multipla a placche", da ritenersi insorta durante il servizio militare, è da ammettere l'influenza della prestazione stessa – ai fini del determinismo e successivo iter patologico – qualora il militare abbia continuato a prestare servizio per un certo tempo (nella specie, oltre due mesi da un grave episodio traumatico). (1)*

(1) Va sottolineato come sia stato riconosciuto valore fondamentale al momento concausale individuabile nell'aver "continuato a prestare servizio per un certo tempo", in condizioni di minore efficienza.

È appunto nel non aver riscontrato concause di tale tipo che sono alla base di precedenti sentenze negative della Corte dei Conti quali:

N. 69979 – 13 gennaio 1987

"La sclerosi multipla costituisce a tutt'oggi una malattia di etiopatogenesi incerta, difficilmente diagnosticabile nei primi tempi per la mancanza di rilevante sintomatologia, con decorso saltuario e remissioni di lunga durata; pur potendo ammettersi l'influenza, su detta infermità, di cofattori e di elementi aggravanti, (stress, traumi emotivi, perfrigerazioni e disagi alimentari connessi al servizio militare) è da escludere, tuttavia, che tale nesso possa ravvisarsi in una prestazione alle armi di breve durata e priva di disagi fuori dell'ordinario ovvero di particolare onerosità".

N. 74302 – 20 dicembre 1989

"L'esistenza del criterio cronologico (accertamento della lesione e/o infermità in costanza di servizio) è insufficiente per affermare la dipendenza da causa di servizio di una malattia dovendosi, invece, ritenere la sussistenza del criterio etiologico – ossia del rapporto causa/effetto – tra le vicissitudini della prestazione militare e l'insorgenza del male (nella specie, è stato escluso che una sclerosi multipla potesse dipendere dal servizio essendo il soggetto già portatore di essa e, al momento della conclamazione, sottoposto ad appropriate misure medico-legali con tempestiva riforma del militare)".

181-80157 – Sezione IV pensioni militari, 3 luglio 1992: Pres. Pisciotta – Est. Casciani – P.G. Barone G. – Ballarini (avv. Pintus) c. Ministero Difesa.

**Pensioni civili e militari – Infermità – Schizofrenia – Dipendenza da concausa di servizio – Fattispecie – Ammissibilità.**

*La prestazione militare di leva caratterizzata da mansioni gravose, stressanti e pericolose (nella specie: guardia ad opere militari e civili in Alto Adige, in uno dei periodi più oscuri in quelle zone di confine della Penisola dopo la seconda guerra mondiale, durante il quale si sono verificati numerosi attentati terroristici dinamitardi) può indubbiamente aver concorso, in un soggetto già costituzionalmente predisposto, ad aggravarne le anomalie psichiche; di conseguenza, è da ammettere la dipendenza da concausa di servizio di un*

*“episodio dissociativo”, poi sfociato in una sindrome schizofrenica.*

185-289571 – Sezione I pensioni di guerra, 20 aprile 1993: Pres. Gallozzi – Est. Sandrelli – P.G. Stramacci – Giuriola c. Ministero Tesoro.

**Pensioni di guerra – Infermità – Infermità diverse – Interdipendenza – Sussistenza – Condizioni – Fattispecie.**

*In materia pensionistica di guerra sussiste nesso di interdipendenza tra una pregressa infermità bronchiale ed una grave ipoacusia bilaterale trattandosi di patologia la cui insorgenza è stata determinata dalle cure a base di streptomina eseguite per l'affezione respiratoria già ammessa a trattamento pensionistico.*



# L'OSSERVATORIO DEL COLLEGIO MEDICO-LEGALE

a cura di Ottavio Urciuolo

*Con il presente numero del Giornale di Medicina Militare, inizia la pubblicazione di elaborati dell'Osservatorio del Collegio Medico Legale.*

*L'Osservatorio, istituito il 14.04.1994, è finalizzato a un avvicinamento fra organi tecnici periferici e centrali che operano nel settore risarcitivo, nella piena autonomia decisionale di ogni Ente proponendosi di perseguire una osmosi tecnico culturale sui problemi più controversi in materia di PPO e di equo indennizzo.*

*A tal fine l'Osservatorio elaborerà e pubblicherà le statistiche relative alla produzione peritale del C.M.L.; curerà, inoltre, la pubblicazione di una sintesi delle assemblee "plenarie" di maggior interesse e delle letture magistrali tenute nelle riunioni scientifiche del Collegio.*

*Ho delegato alla Direzione dell'Osservatorio il Magg. Gen. me. rich. Ottavio URCIUOLO, Presidente della 1ª Sezione del Collegio Medico Legale, appassionato cultore della materia e animato da esemplare e generoso spirito didattico e partecipativo.*

*È per me motivo di compiacimento ospitare sul Giornale questa rubrica, ritenendo di estremo interesse tesaurizzare e divulgare le informazioni acquisite nel corso dell'attività medico-legale del dipendente Organo Collegiale.*

*Auguro dunque all'Osservatorio di perseguire con successo le sue finalità e, in particolare, di soddisfare l'esigenza, più volte segnalata dagli organi tecnici periferici, che operano nell'ambito risarcitivo, di uno scambio di opinioni permanente con gli organi tecnici-centrali.*

**IL DIRETTORE GENERALE**

*Ten. Gen. C.S.A. Prof. Pasquale COLLARILE*

## **LA VALUTAZIONE PENSIONISTICA DELLA MENOMAZIONE CARDIACA NEI SOGGETTI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO CARDIOCHIRURGICO (seduta plenaria del 14 dicembre 1993)**

### **LA PROBLEMATICHE MEDICO-LEGALE**

Come è noto, la Tabella E annessa alla legge n. 656 del 6 ottobre 1986 relativa a "Modifiche ed integrazioni

alla normativa sulle pensioni di guerra" al punto 4 della lettera H prevede la concessione di assegni di superinvalidità per le "cardiopatie organiche in stato di permanente scompenso con grave e permanente insufficienza coronarica ecg accertata o gravi al punto da richiedere l'applicazione di pace-maker o il trattamento con by-pass o la sostituzione valvolare".

La legge n. 13 del 29 gennaio 1987 concerne l'"adeguamento ed aggancio automatico degli assegni accessori dovuti ai grandi invalidi per servizio appartenenti alle Forze Armate, ai Corpi Armati e ai Corpi militarmente ordinati dello Stato nonché alle categorie dei dipendenti civili dello Stato, ai corrispondenti assegni annessi alle pensioni dei grandi invalidi di guerra".

L'entrata in vigore della legge 13/87 ha quindi posto il problema della eventuale applicabilità del punto 4/H della Tabella E di cui alla legge 656/86 agli invalidi del servizio.

Sull'argomento la Direzione Generale della Sanità Militare ha chiesto il parere del Collegio Medico Legale in seduta plenaria. La riunione si è tenuta il 14 dicembre 1993 presso il Centro Studi e Ricerche della Sanità Militare sotto la presidenza del Generale Medico Ottavio URCIUOLO. Vi hanno preso parte, come ospiti senza diritto al voto, rappresentanti del Comitato per le Pensioni Privilegiate Ordinarie, della Direzione Generale della Sanità Militare, del Comando del Corpo di Sanità dell'Esercito, di Dirsamiles della Regione Centrale e del Centro Studi e Ricerche della Sanità Militare. La "plenaria" ha preso l'avvio dalla discussione di due fascicoli istruttori, concernenti soggetti portatori di by-pass aorto-coronarico illustrati dal Professor Antonio SAPONARO e dal Dottor Giovanni MINARDI, specialisti cardiologi convenzionati con il Collegio Medico Legale.

I due casi discussi concernono soggetti che dopo l'intervento di applicazione di by-pass hanno avuto un buon recupero funzionale che si è mantenuto nel tempo. Dagli specialisti viene dato largo spazio all'analisi dei criteri da seguire per il giudizio sullo status clinico-funzionale degli operati di by-pass, subito dopo ed a distanza dall'intervento chirurgico.

In sintesi, il giudizio complessivo sulla funzione cardiaca (che si identifica, nella quasi totalità dei casi, con la funzione ventricolare sinistra) è oggi fondato, nei coronaropatici sottoposti ad intervento di by-pass, oltre che sull'esame obiettivo e sulla semeiotica elettrocardiografica sia a riposo che da sforzo, sullo studio:

- della riserva coronarica;
- del miocardio vitale;
- della frazione di eiezione.

Questi parametri possono essere oggi indagati con l'uso integrato di metodiche incruente quali l'angiocardioscintigrafia, la scintigrafia perfusionale (anche in tomografia a fotone singolo) l'ecocardiografia (mono- e bi-dimensionale, doppler, transesofagea). Solo in rari casi è necessario effettuare la ventricolo-coronarografia. Per talune particolari indicazioni si può far ricorso a tecniche ancor più sofisticate quali la Risonanza Magnetica Nucleare e la Tomografia ad Emissione di Positroni.

L'uso di tali tecniche è indicato non solo nello studio funzionale dei soggetti sottoposti ad intervento di by-pass aorto-coronarico, ma anche negli operati di sostituzione valvolare e, per taluni casi, nei portatori di pace-maker.

La valutazione del grado di menomazione residua all'intervento va dunque eseguita in condizioni di stabilizzazione clinica, a distanza dall'intervento stesso, e, nel caso dei portatori di bay-pass aorto-coronarico, deve tenere conto:

A – Della eventuale presenza di fattori legati alla coronaropatia quali:

- severità e soglia dell'angina;
- tempo di comparsa della necrosi miocardica;
- instabilità elettrica;
- disfunzione ventricolare sinistra;
- estensione della coronaropatia;
- interessamento della coronaria sinistra principale.

B – Di fattori legati all'aggressività del processo aterosclerotico (polidistrettualità, ecc.).

C – Di fattori di carattere più propriamente biologico:

- età;
- sesso (nel sesso femminile, l'intervento di by-pass ha una prognosi meno favorevole);
- eventuale concomitanza di altre patologie (diabete ecc.).

La valutazione medico-legale a distanza appare tanto più necessaria in quanto a cinque anni dall'intervento di impianto di by-pass circa i tre quarti dei

pazienti operati sono liberi da eventi ischemici (recidive di angina, infarto del miocardio, morte improvvisa). Tale frazione si riduce al 50% ed al 15% rispettivamente a 10 e a 15 anni dall'intervento. È tuttavia verosimile che il miglioramento delle strategie terapeutiche post-chirurgiche consentirà di migliorare ulteriormente i già buoni risultati attuali.

Oggi circa la metà dei pazienti possono tornare ai livelli preoperatori di attività lavorativa. Tra i fattori che influenzano negativamente tale ripresa vanno ricordati l'angina residua, la prolungata inattività lavorativa prima dell'intervento e l'età avanzata. Quest'ultimo elemento è alla base dell'orientamento del Collegio di attribuire la prima categoria + superinvalidità in PPG: ad oggi la popolazione interessata è almeno settantenne.

## LA NORMATIVA

Senza voler invadere il campo dei giuristi, si è resa necessaria – ai fini della risposta ai quesiti proposti nei casi in esame – un'attenta analisi del testo del punto 4) lettera H) della Tabella E annessa alla legge 6 ottobre 1986, n. 656 nonché della legge 29 gennaio 1987 n. 13 al fine di stabilire se, con il citato punto 4) lettera H Tab. E, il Legislatore abbia inteso introdurre una norma da applicare "iuris et de iure" e entro quali limiti la L. 13/87 abbia ampliato il campo di applicazione della L. 656/86. Intervengono nella discussione il dottor Barbaro del CPPO, il Cap. me. Lista, il Gen. me. Urciuolo.

Sul primo punto si osserva (come già precedentemente accennato) che il Legislatore con l'espressione "cardiopatie organiche... gravi al punto da richiedere l'applicazione di pacemaker... ecc." ha fatto esplicito riferimento al momento che precede l'intervento e non alla realtà fisiopatologica quale si osserva subito dopo o a distanza di tempo dal trattamento chirurgico, realtà che deve essere indagata con lo studio funzionale di cui si è detto precedentemente. D'altra parte, anche per altre patologie, ad esempio dell'apparato gastroenterico, le tabelle pensionistiche prevedono per gli esiti del trattamento chirurgico una modifica della valutazione sia ai fini pensionistici che dell'equo indennizzo.

Sul secondo punto (campo di applicazione del punto 4 lettera H Tabella E della Legge n. 656/86) il Collegio Medico Legale esprime i seguenti pareri:



1) Grandi invalidi di guerra: i portatori di cardiopatie organiche di tale gravità da richiedere un trattamento chirurgico hanno diritto, prima del trattamento e nel periodo dei postumi non stabilizzati, ad assegni rinnovabili di 1<sup>a</sup> categoria Tab. A + superinvalidità punto 4 lettera H Tab. E; due-quattro anni dopo il trattamento è sempre necessaria una nuova valutazione basata sugli elementi clinici e funzionali ampiamente esposti nella prima parte della "plenaria", che potrà indurre anche una ascrivibilità inferiore alla prima categoria della Tabella A. Naturalmente in PPG, trattandosi oggi di soggetti ultrasessantenni, tra gli elementi di valutazione dovranno sempre essere attentamente considerate l'età e le patologie associate, ciò che porterà, presumibilmente con notevole frequenza, alla conferma della prima categoria + superinvalidità punto 4) lettera H).

2) Grandi invalidi del servizio: il titolo della legge 13/87 recita: "Adeguatezza ed aggancio automatico degli assegni accessori dovuti ai grandi invalidi del servizio ... ai corrispondenti assegni annessi alle pensioni dei grandi invalidi di guerra". L'articolo 2 della legge prevede che "...gli assegni accessori dei grandi invalidi per servizio... sono corrisposti nelle stesse misure... dei corrispondenti assegni accessori previsti per le pensioni dei grandi invalidi di guerra".

È evidente che la 13/87 ha delle finalità puramente amministrative: in sintesi, *ove spetti*, la superinvalidità al grande invalido del servizio questa sarà liquidata nella misura prevista dalla legge 656/86 per il grande invalido di guerra (anche con riferimento alla Tab. E in questa riportata). Ma niente autorizza, il testo della 13/87 a ritenere che prima o dopo il trattamento chirurgico si debba ascrivere la cardiopatia alla Prima categoria Tab. A + superinvalidità. Se sulla base dei criteri clinici e funzionali si riterrà opportuna tale ascrivibilità, si farà riferimento al punto 4 lettera H Tab. E di cui alla legge n. 656/86.

3) Equo indennizzo. Le leggi 656/86 e 13/87 si riferiscono agli assegni accessori in genere ed all'assegno di superinvalidità in particolare. Ciò preclude ogni possibilità di comprendere nel campo di applicazione del punto 4 lettera H, Tab. E, di cui alla legge 656/86, l'equo indennizzo tenuto conto del fatto che questo si calcola sulla base delle Tabelle A e B di cui al DPR 648/50 e successive modificazioni.

Quanto esposto nei precedenti tre punti viene approvato con voto unanime dal Collegio Medico Legale.

**Riassunto.** — Prendendo spunto dalla discussione dei fascicoli istruttori relativi a due soggetti sottoposti ad intervento di by-pass aorto-coronarico, il Collegio Medico Legale, insediata plenaria, dopo attenta valutazione della problematica medico-legale e della vigente normativa di legge (DPR 834/81, 656/86 e 13/87) con voto unanime ha ritenuto che nei soggetti sottoposti a trattamento cardiocirurgico:

1) in pensionistica privilegiata di guerra (PPG) e in pensionistica privilegiata ordinaria (PPO) l'assegnazione a categoria debba essere fatta caso per caso sulla base delle condizioni cliniche attuali. L'attribuzione di assegni di superinvalidità va imitata ai soggetti portatori di by-pass o di pace-maker o di protesi valvolare, con gravissimi e persistenti segni di scompenso o in condizioni cliniche tali da richiedere un reintervento;

2) l'assegnazione in PPO di assegni di superinvalidità "de jure" non è giustificata dal dispositivo della legge 13/87 che si riferisce unicamente ad equiparazioni di carattere amministrativo;

3) l'equo indennizzo (che va calcolato sulla base delle sole Tabelle A e B di cui al DPR 648/50 e successive modificazioni e della Tab. F1 di cui al DPR 915/78 per i casi di cumulo, con esclusione, quindi, degli assegni accessori) non rientra nel campo di applicazione del punto 4 lettera H Tab. E della Legge 656/86.

**Summary.** — Damage assessment and pension determination in subjects who underwent heart surgery.

In the december 14th 1993 plenary session, the Collegio Medico Legale in a discussion of two cases of A-C by-pass, after having thoroughly reviewed the current laws on the topic (DPR 834/81 and laws 656/86 and 13/87) unanimously pointed out the following directions to be applied inpatients who underwent heart surgery:

1) war and ordinary pensions must be granted according to the present clinical conditions. In the ordinary pension status the super-infirmity grant must be limited to the only subjects who, despite heart surgery (A-C by-pass, pace-maker, valve prosthesis), still show high degree heart failure;

2) in ordinary pension status the assignment of a super-infirmity grant to all subjects who underwent heart surgery is not justified by the law 13/87 which only deal with the levelling up of war and ordinary pension;

3) the "equo indennizzo" (that is calculated on the basis of the Tables A and B of the DPR 648/50 and subsequent modifications and on the basis of the DPR 915/78 in the cases of cumulus without accessory benefits) must be excluded from the application field of the point 4, letter H, Table E of the law 656/86.

A. CALEFFI e D. BERARDI: *Veneers in porcellana mordenzata: esperienze cliniche e nuove metodiche* – Resch Editrice S.r.l. – Verona, 1994 – pagg. 152 – Lire 170.000.

La richiesta sempre maggiore da parte del paziente di un restauro dei denti anteriori che mantenga le caratteristiche di estetica e funzione a lungo nel tempo ha fatto sì che le cosiddette “faccette in ceramica mordenzate” divenissero la soluzione senza dubbio attualmente più efficace. Lo dimostra in maniera eloquente questo testo, frutto delle eccellenti doti cliniche di Alessandro Caleffi, allievo e stretto collaboratore del Prof. Martignoni, e delle altrettante qualità dell'Odontotecnico Danilo Berardi. Il volume, di agevole lettura tanto per il professionista quanto per lo studente di odontoiatria, si suddivide in tre capitoli principali che affrontano il problema nei vari aspetti rispettivamente per il procedimento clinico, il procedimento tecnico e per la presentazione dei casi trattati. La descrizione scrupolosa di strumenti, materiali e passaggi clinici e tecnici, tutti nel rispetto di rigorosi criteri diagnostici e di altrettante scelte terapeutiche, dimostrano come gli Autori siano in possesso di una vera e propria sistematica la quale, se applicata con meticolosa attenzione, non può che condurre ad un'eccellente risoluzione del caso, cioè ad un restauro sempre più simile all'elemento originale. La scelta delle faccette in ceramica è vista di buon occhio certamente dal parodontologo, soprattutto nei confronti di una soluzione con l'utilizzo di corone complete, in quanto assai minore è la quantità di parodonto marginale chiamata a “fronteggiare” il “nuovo”, cioè il materiale del restauro.

Ne è di esempio il paragrafo sulla cementazione, passaggio questo descritto dagli Autori sicuramente tra i più difficili della tecnica proprio per l'esigenza del rispetto delle strutture parodontali alle quali deve essere garantita la più attenta precisione e biocompatibilità. La richiesta di mantenimento è senza dubbio più agevole perché non più, per così dire, a 360°. Va precisato, altresì, ed è questo l'aspetto più importante, che questa metodica necessita di doti manuali non comuni dalle quali non si può prescindere, da affidarsi certamente a mani esperte. Dote,

questa, che sicuramente posseggono entrambi gli Autori in questione, come ben dimostrato dall'ampia casistica clinica presentata.

Andrea PILLONI

J. CAMPBELL: *Jung* – Scritti scelti – Ed. RED, 1992 – L. 80.000.

Un poderoso volume di oltre seicento pagine raccoglie, a cura dello psichiatra Joseph Campbell, gli scritti più significativi di Carl Gustav Jung tra tutti quelli sparsi nei 18 volumi della sua opera omnia. La teoria junghiana della formazione del sé, la psicologia del profondo, le formazioni dei simboli e l'interpretazione dei sogni, la teoria squisitamente junghiana degli archetipi, il confronto tra il pensiero orientale ed occidentale nonché quel gioiello di meditazione tra filosofica e religiosa, clinica e sperimentale sulla “sincronicità” trovano ampio spazio in questo libro.

Con una spesa tutto sommato abbastanza modica, ci si può perciò accostare alla conoscenza di ciò che fu la teoria psicoanalitica di Jung che per la sua onnicomprensività sulla visione dell'uomo si oppone, sia pure dialetticamente, a quella materialista ed unilaterale di Sigmund Freud. Opposizione che ancora oggi persiste.

Ma senza nulla togliere alla grandezza ed alla precisione scientifica di Freud, possiamo anche affermare che il pensiero del medico austriaco può venire contenuto nel pensiero del medico svizzero che al sesso ed alla corporeità riconosce la sua giusta importanza. Non può accadere invece il contrario: perché la psicoanalisi freudiana trova tracciati rigidi confini che impediscono di inglobare tutto ciò che in qualche modo la trascende.

E, dopo questa implicita confessione di fede junghiana, non mi resta che caldeggiare vivamente ai lettori del “Giornale” di leggere l'affascinante costruzione mentale di Carl Gustav Jung, medico, psichiatra, filosofo ed anche grande... saggio.

A. MALTECCA



## CHIRURGIA ORTOPEDICA

HAAKER R.G.A., EICKHOFF U., KLAMMER H.L.: *Innesto osseo autogeno intraarticolare nelle lussazioni recidivanti di spalla*. Military Medicine, 158, 3: 164-169, 1993.

GLI AA. ricordano che le due operazioni più comunemente usate per la lussazione recidivante di spalla sono quelle descritte da Eden-Hybinette e quelle di Putti-Platt. Nel Dipartimento di traumatologia e Chirurgia Plastica dell'Ospedale Militare Centrale di Coblenza, Reno, Germania, dove essi prestano servizio, è stata usata la tecnica di Putti-Platt dal 1980 al 1986. A causa, però, dell'alta percentuale di recidive (13%) nei casi operati e della notevole limitazione della rotazione laterale consecutiva all'intervento, gli AA. hanno messo a punto un nuovo procedimento operatorio (Eden-Hybinette modificato), consistente essenzialmente nell'innesto di un frammento di osso prelevato dalla cresta iliaca, avvitato anteriormente o posteriormente in modo da aumentare il sostegno (anteriore o posteriore) della cavità glenoide e da creare un ostacolo alla fuoriuscita della testa dell'omero.

La stessa procedura, con lievi modificazioni, è stata contemporaneamente pubblicata dal Dipartimento di Traumatologia dell'Università di Hannover. Scopo del presente lavoro è la valutazione della rotazione laterale a seguito del nuovo tipo di intervento e quindi delle capacità a praticare attività sportive e dell'idoneità al servizio militare.

Nel periodo Gennaio 87 - Giugno 90 nel Dipartimento di Traumatologia dell'Ospedale di Coblenza sono stati operati 54 giovani soldati affetti da lussazione recidivante di spalla ed in 28 di essi è stata applicata la nuova procedura. Le indicazioni per l'intervento erano costituite da un precedente traumatico alle successive lussazioni, da una documentazione radiografica della prima e delle successive lussazioni, dalla conferma radiografica dell'esistenza di un dente di Hill-Sachs o di una lesione di Blankart della rima glenoidea. Nel 70% dei casi la causa della lussazione poteva farsi risalire ad una caduta a braccio abdutto e ruotato lateralmente oppure ad una brusca iperestensione con rotazione laterale riportate preva-

lentemente nella pratica di varie attività sportive.

Dei pazienti trattati, 15 presentavano la sintomatologia alla spalla destra, 13 a quella sinistra. Inoltre 26 presentavano una lussazione anteriore, 2 una lussazione posteriore. L'indagine radiografica più comunemente usata è una proiezione antero-posteriore a 30° dalla superficie della spalla lussata. Dopo riduzione ed immobilizzazione mediante bendaggio di Gilchrist, possono essere eseguiti ulteriori accertamenti più fini che tuttavia non costituiscono una prassi routinaria. L'età media dei pazienti era di 24 anni; in media essi avevano presentato una lussazione di spalla 5 volte in un periodo di tempo da 6 mesi a 10 anni prima dell'intervento. Di tutti i pazienti operati, soltanto in 2 fu eseguito un innesto osseo dorsale sulla cavità glenoide per lussazione posteriore, in tutti gli altri fu praticato un innesto ventrale per lussazione anteriore.

Vengono quindi descritti i particolari tecnici dell'intervento; il frammento osseo prelevato dalla cresta iliaca e preventivamente preparato con due buchi per la fissazione alla glenoide viene avvitato, anteriormente o posteriormente, con due viti AO da 3,5 mm. L'innesto, di dimensioni 2x1x1 cm, viene quindi ricoperto con il labbro della glenoide e si procede infine alla ricostituzione della capsula articolare.

La degenza ospedaliera fu in media di 11 giorni, il periodo di fisioterapia fu di 17 settimane (circa 4 mesi). Nei primi 20-30 giorni dopo l'intervento i pazienti portavano un bendaggio di Gilchrist e la fisioterapia, di intensità gradualmente crescente, veniva iniziata già in 5ª giornata. Ad un riesame a distanza dei pazienti operati, si notò l'assoluta assenza di limitazione della rotazione laterale, sia in posizione di riposo che a braccio abdutto, nel 50% di essi. Nel rimanente 50% si notò una riduzione dell'abduzione del braccio in media di 6,5°, mentre la rotazione laterale era limitata in media di 9° in posizione di riposo e di 14° a braccio abdutto a 90°. In particolare nei 2 pazienti con lussazione posteriore, operati con innesto osseo dorsale, a 12 mesi di distanza dall'intervento si notò una limitazione della rotazione laterale inferiore ai 10° sia in posizione di riposo sia a braccio abdutto. In questi 2 pazienti il braccio operato veniva pienamente impiegato in attività sportive, addirittura nel sollevamento pesi! All'atto della presentazio-

ne del lavoro nessuno dei pazienti operati aveva sofferto di recidive della lussazione ed in tutti, al controllo radiografico, si è registrata una completa guarigione dell'innesto osseo ed una perfetta tenuta delle viti di fissaggio. Non sono state registrate complicazioni come infezioni o ritardi nella guarigione della ferita operatoria. Per quanto riguarda la ripresa della motilità, i migliori risultati sono stati raggiunti in pazienti che praticavano intensa attività sportiva prima dell'intervento e che anche dopo hanno ripreso un programma di riabilitazione. Comunque tutti i pazienti avevano ripreso una attività sportiva, anche in sports che comportano proiezione in alto (palla a volo, calcio) o indietro del braccio (volano, racchette, tennis).

Per l'acquisizione di buoni risultati gli AA. ritengono importante una accurata selezione preoperatoria; la maggiore indicazione per questo tipo di intervento è costituita dalla lussazione di spalla unilaterale con precedenti traumatici nel suo determinismo. L'intervento non è indicato nei casi di lussazione, oppure di lussazione volontaria, multidirezionale, da considerare una particolare abilità più che una patologia. Comunque il principale inconveniente degli interventi di Eden-Hybinette e di Putti-Platt e cioè la riduzione più o meno marcata della rotazione laterale (da 20 a 70°) è largamente evitato da questo nuovo tipo di intervento. Anche le recidive di lussazione di spalla che, a quanto riferito dalla letteratura, incidono dal 4 al 12% negli operati con la tecnica di Eden-Hybinette e dal 14 al 20% negli operati con l'intervento di Putti-Platt, non sono state osservate in alcuno degli operati con l'innesto osseo, anche a distanza di 4 anni per alcuni di essi. Naturalmente questi ottimi risultati primari, concludono gli AA., necessitano di ulteriori conferme.

D.M. MONACO

## CRIMINOLOGIA DI GUERRA

BERNHARD W.N., BARISH R., AL-IBRAHIM M.S., FLYNN J.P.G.: *Crimini di guerra durante la Guerra del Golfo Persico*. Military Medicine, 157, 12: 667-669, 1992.

Gli Autori ricordano prima di tutto che nell'immediato dopo-guerra successivo alla 2ª Guerra Mon-

diale (caratterizzata dalle atrocità ben note da parte delle truppe naziste), nel 1949 le Convenzioni di Ginevra del 1929 sono state revisionate e rielaborate distinguendole in 4 capitoli, dei quali il I° dedicato al trattamento dei feriti e malati delle Forze Armate terrestri, il II° ai feriti, malati e naufraghi delle Forze Armate navali, il III° al trattamento dei Prigionieri di Guerra ed il IV°, infine, riservato alla protezione del personale civile in tempo di guerra. Dopo aver accennato alla proibizione, enunciata nelle attuali Convenzioni, di torture, mutilazioni, trattamenti crudeli, detenzione di ostaggi ed esecuzioni capitali senza preventivo giudizio, gli AA. riferiscono specificatamente lo stato protetto previsto per il personale medico e per le installazioni, veicoli ed aerei riservati all'assistenza sanitaria ad appositamente contraddistinti; è previsto che il personale medico catturato venga addirittura non considerato prigioniero di guerra ma venga adibito all'assistenza dei prigionieri e restituito appena possibile alle Forze Armate di appartenenza.

Gli AA. riferiscono quindi che, secondo numerose testimonianze rese al Congresso per i diritti dell'uomo, prigionieri U.S. sono stati sottoposti a torture ed a violenze da parte degli Iraqueni durante la Guerra del Golfo; due prigionieri di sesso femminile hanno subito violenza sessuale. Diversi medici del Kuwait che lavoravano all'ospedale Ibn-Sina, all'ospedale di Chirurgia Plastica e per Ustionati ed al Centro per i Trapianti di Organo in Kuwait City hanno riferito, fornendone prove fotografiche, di ripetute torture inflitte ai prigionieri di guerra nonché di atti di violenza contro operatori ed impianti adibiti all'assistenza sanitaria. Il presente rapporto fornisce prove molto suggestive di numerose violazioni alle Convenzioni di Ginevra del 1949.

Un gruppo di 38 operatori sanitari, altamente qualificati e specializzati, si sono riuniti a richiesta del Governatore del Maryland, William Donald Schaefer, per una visita-consulato ai loro colleghi del Kuwait.

La visita è stata effettuata nel maggio del '91 e il Gov. Schaefer era stato personalmente invitato dall'Emiro per prendere visione delle distruzioni causate dalla guerra e per fornire assistenza nella ricostruzione.

L'organizzazione dell'assistenza sanitaria nel Kuwait, prima dell'invasione iraquena iniziata il 2 Agosto 1990, costituiva un insieme di prim'ordine ed all'avanguardia nel mondo sia per l'efficienza e la



modernità degli impianti che per l'alto livello di preparazione del personale sanitario. Nel 1980 furono costruiti ben sette nuovi ospedali con 3200 posti letto in un complesso polispecialistico per una popolazione di 2.200.000 individui. Il centro medico Al-Sabah comprendeva un ospedale generale, uno pediatrico, un ospedale per neurochirurgia e malattie oculari, un ospedale di chirurgia plastica e per ustionati, un ospedale ortopedico, uno per malattie toraciche e cardiovascolari, uno per trapianti di organi, un centro oncologico ed un ospedale di maternità. Il personale medico veniva reclutato in Egitto, Siria, Giordania, India, Pakistan, Cecoslovacchia ed Iraq a causa della scarsa disponibilità di professionisti locali. Nel '90 c'erano soltanto 4 chirurghi ortopedici e 2 cardiologi nati nel Kuwait; dei 66 anestesisti addetti al Centro Al-Sabah, ben 64 erano di provenienza esterna. Comunque un piccolo numero di laureati (60 per anno) presso la Scuola Medica locale venivano inviati in Inghilterra e negli U.S.A. per il perfezionamento.

Durante l'invasione le truppe iraquene occuparono il nuovo ospedale per i trapianti di organi e quello di chirurgia plastica e per ustionati. Tali impianti vennero adibiti come comandi militari ed usati per la detenzione e l'interrogatorio di prigionieri. Le truppe vennero accantonate nei locali degli ospedali e depositi di munizioni vennero costituiti all'interno ed intorno agli ospedali stessi. Le fotografie scattate dal gruppo di professionisti recatisi in Kuwait nel maggio del '91 documentano la costituzione di fortificazioni intorno all'ospedale per il trapianto di organi e la devastazione delle camere operatorie e delle sale di radiologia a causa dell'accantonamento di truppe. Un medico ha riferito che sul tetto dell'ospedale venne piazzata una batteria antiaerea. Fortificazioni e campi minati vennero costituiti in tutta la zona adiacente gli edifici degli Ospedali. Le normali operazioni di assistenza ospedaliera vennero naturalmente rapidamente interrotte sia per la presenza delle truppe sia per la confisca delle scorte e la limitazione di accesso di cibo e di acqua. In un ospedale per lungo-degenti più di 200 pazienti (oltre il 25%) morirono per mancanza di assistenza, di cibo e di acqua. Il personale ospedaliero, a quanto da numerosi componenti dello stesso riferito, fu ripetutamente minacciato e percosso. Le forze di occupazione iraquene si resero direttamente o indirettamente responsabili della perdita del 90% del

personale infermieristico, del 70% dei medici e della maggior parte degli addetti ai vari servizi ospedalieri. È evidente, quindi, che sostanziali prove e numerose testimonianze di violazioni delle Convenzioni di Ginevra sono state rilevate nel Kuwait.

Il governo del Kuwait ha annunciato l'intenzione di riorganizzare il servizio sanitario ed ospedaliero in modo da fornire al Paese la migliore assistenza possibile. Il loro immediato bisogno di posti-letto ospedalieri ed attrezzature sanitarie è attualmente molto minore perché la popolazione, dai 2.200.000 dell'epoca dell'invasione, era scesa a 1.500.000 nell'Agosto del '91.

Quanto riferito in questo articolo riflette certamente iniziative politiche e militari inaccettabili dalle norme delle società civilizzate. Evidentemente i comandi militari iraqueni avevano perso il controllo di alcune delle loro truppe e comunque avevano permesso che luoghi riservati all'assistenza e alla cura venissero trasformati in luoghi di orrore e di torture e che il personale medico venisse maltrattato.

L'articolo viene concluso sottolineando il comportamento degli ufficiali americani che avevano collaborato con ufficiali medici iraqueni nel prestare le cure necessarie ai prigionieri di guerra, specie a quelli feriti, i cui diritti venivano garantiti e salvaguardati. Rappresentanti della Croce Rossa internazionale potevano anche constatare personalmente le condizioni dei prigionieri di guerra ed il trattamento loro riservato. Viene infine sottolineata la necessità di riconoscere e di indirizzare alle autorità competenti, sia militari che diplomatiche, le numerose prove di evidenti violazioni delle Convenzioni di Ginevra 1949, i cui principi vanno ancora una volta riaffermati da parte di tutte le nazioni.

D.M. MONACO

## GASTROENTEROLOGIA

CATASSI C., GIORGI P.L. (Istituto di Clinica Pediatrica, Università di Ancona): *L'iceberg celiaco*. La Rivista del Medico Pratico, 484, 1994. Gastroenterologia 65.

Gli AA. molto opportunamente approfondiscono l'indagine su una malattia finora ben nota nella sua

etiopatogenesi e clinica ma non altrettanto nella sua diffusione.

Infatti la malattia celiaca, con atrofia della mucosa digiunale secondaria ad intolleranza al glutine alimentare, non è rara affezione dell'età pediatrica, ma viceversa, in forme cliniche attenuate e subdole, è molto più diffusa anche nell'età adulta. Ecco perché i casi conclamati sono considerati la punta di un iceberg.

A questa scoperta hanno senza dubbio contribuito i nuovi test diagnostici disponibili, come la ricerca degli anticorpi serici antigliadina (AGA) ed antiendomizio (EMA).

Ecco dunque spiegate basse stature in età scolare senza cause discriniche ed anemie sideropeniche sia in età pediatrica che adulta resistenti alla terapia marziale.

Un'atrofia digiunale glutine-dipendente può comparire in associazione con patologie varie (diabete, epilessia con calcificazioni cerebrali, sindrome di Down). Esisterebbero perfino forme di celiachia clinicamente mute compatibili con condizioni di salute apparentemente buone.

Rimane indiscusso che, in presenza di qualsivoglia quadro clinico, la scoperta di una atrofia digiunale glutinedipendente si giova vistosamente della dieta priva di glutine.

Gli AA. hanno attuato un dépistage di massa per questa malattia nei giovani studenti di scuole medie inferiori delle Marche. Si è trattato di una ricerca a tappeto di anticorpi antigliadina su un campione di 3.351 soggetti. Ciò ha consentito di individuare 11 nuovi casi del tutto silenti clinicamente, confermati poi dalla biopsia intestinale. In alcuni ricorrevano manifestazioni di stomatite aftosa (5 casi); in un solo caso, episodi di diarrea ricorrenti.

La statistica ha consentito di affermare che, in media, per ogni celiaco noto ve ne sono almeno 5 silenti.

Gli AA. concludono il loro interessante studio sostenendo l'opportunità di uno screening sierologico di massa a livello progetti-pilota (come quello attuato nelle Marche dall'Università di Ancona), fatto che non provocherebbe notevoli disagi per la popolazione generale.

La materia merita comunque un ulteriore approfondimento che gli AA. per primi auspicano.

LAMPERTICO P., GAMBACORTA M. (Servizio di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica – Ospedale Niguarda – Milano): *Automazione in istologia: prova di un apparecchio per la copertura automatica dei vetrini*. Pathologica, 86/1994.

Gli AA., dopo aver ricordato che l'automazione in istologia è cominciata quando fu messo a punto il primo processore automatico dei campioni istologici, che consentì di ridurre sensibilmente i tempi dell'inclusione dei campioni, garantendo contemporaneamente l'uniformità della procedura, affermano che la qualità degli apparecchi è molto migliorata negli ultimi anni e ne forniscono l'esempio.

Nei mesi recenti gli AA. hanno usato di routine una macchina che provvede a coprire automaticamente i preparati istologici utilizzando un film di sostanze plastiche a tre strati: quello inferiore, in presenza di xilolo, si scioglie e si trasforma all'istante in un collante che fa aderire tenacemente lo strato superiore al vetrino portaoggetto ed al preparato istologico. Ove occorresse rimuovere il film, basterebbe immergere il preparato per pochi minuti in acetone.

I vantaggi di tale apparecchiatura ("Tissue-Tek Coverslipper") in pratica si possono così riassumere:

- 1) rapidità di montaggio dei preparati;
- 2) essiccazione immediata;
- 3) possibilità di archiviare all'istante i vetrini senza pericolo che aderiscano fra di loro;
- 4) il fatto che, in caso di eventuale caduta, il film plastico mantiene unito il preparato consentendone il recupero.

Gli AA. fanno presente anche due svantaggi: il costo più elevato del film rispetto al portaoggetti convenzionale; la saltuaria comparsa di microbolle.



CAFISO R.: *Quando il partner è sieropositivo: l'ombra dell'AIDS*. Rivista di psicologia contemporanea, n. 123, Giunti 1994.

L'A., psicologo e psicoterapeuta di formazione cognitivo-comportamentale, lavora da molti anni in un Sert di Siracusa nel campo del recupero dei tossicodipendenti.

È anche responsabile del progetto "Rinascita", in cui ha studiato l'atteggiamento dei sieropositivi nei confronti della malattia.

Il virus HIV è stato isolato nel 1981 e, alla data odierna, secondo gli immunologi, nel mondo vi sono più di 19 milioni di sieropositivi.

Quando il virus fu isolato gli scienziati sostennero che la sieropositività sviluppava in modo inesorabile l'AIDS.

Oggi la scienza ha cambiato le proprie predizioni, quindi i portatori del virus non appaiono più destinati ad una morte sicura in un certo intervallo di tempo.

Gli "appestati", come erano allora definiti, oggi possono perfino sperare in una esistenza migliore e progettare un futuro non più a termine immediato.

Tutto ciò grazie anche alla messa a punto di farmaci già adesso efficaci, ma suscettibili di essere migliorati e potenziati.

Si parla anche con maggiore insistenza della messa a punto di un vaccino contro la replicazione virale.

Alla luce di questi fatti coppie formate da due sieropositivi o da un solo partner infetto, magari anche con un figlio portatore di virus HIV, possono cominciare ad abituarsi all'idea di programmare la propria vita.

In questo articolo l'A. illustra il risultato di uno studio della durata di 13 anni, in cui sono state osservate e seguite 50 coppie con problemi di sieropositività per il virus HIV.

Delle 50 coppie 16 sono state anche trattate psicoterapeuticamente per almeno 4 anni.

Con il trattamento psicoterapeutico si cercava di affrontare a livello razionale le paure ed i pregiudizi. Infatti le coppie portatrici di virus HIV hanno bisogno di capire come nasce la paura, il rifiuto ed anche l'interesse per il partner, devono anche confrontarsi con il loro senso di colpa, che non è facile da gestire, la rabbia o l'inadeguatezza.

Delle 50 coppie l'A. estrapola alcuni casi, le cui situazioni sono statisticamente più frequenti: il caso di Franco ed Ada, Domenico e Gianna. Tali coppie provengono da esperienze di tossicodipendenza.

L'A., secondo la sua esperienza, non ha mai osservato la fuga del partner sano alla notizia della sieropositività dell'altro, a meno che la notizia non gli fosse stata data poco tempo dopo l'incontro. Dopo un legame o un interesse reciproco, invece, notava un'attrazione e la sieropositività in sé non era più causa di rottura del legame. Se la sieropositività emergeva dopo il matrimonio, ciò non pregiudicava l'unione, però la destabilizzava fino al punto che si rendeva necessario un intervento nella dinamica a due.

L'A. divide il lavoro in 6 parti:

- 1) l'ombra dell'AIDS;
- 2) il vissuto del sieropositivo;
- 3) il vissuto del partner;
- 4) il problema dei figli;
- 5) la psicoterapia di coppia;
- 6) il problema sessuale.

Nella prima parte descrive il materiale e il metodo che ha dato luogo al lavoro.

Nella seconda parte è descritto il drammatico vissuto di morte del sieropositivo, le sue elaborazioni ansiose, ipocondriache e quelle depressive.

Nella terza parte è descritta la paura del compagno del sieropositivo, trattandosi in quest'ultimo caso di un soggetto che ha in sé un potenziale di pericolosità; ne teme il sangue, lo sperma o le perdite mestruali. Inoltre il compagno del sieropositivo, oltre a gestire la propria ansia e la depressione per la propria vita, comunque a rischio, deve fronteggiare anche il vissuto del partner.

Nella quarta parte è trattata la problematica dei figli.

Per il sieropositivo è molto pericoloso tentare la procreazione. C'è infatti il rischio di infettare il partner e di dar vita ad un bambino sieropositivo. Le coppie osservate, dice l'A., rifiutano l'idea dell'adozione. Quattro coppie, delle cinquanta studiate, hanno comunque deciso di generare dei figli.

Il concepimento è un problema senza uscita nella vita di coppia con problemi di sieropositività.

La psicoterapia di coppia è un altro aspetto trattato dall'A. Tutte le psicoterapie, a prescindere dalla scuola che le sottende, se fatte bene possono aiutare la persona umana sofferente a meglio gestire la propria emotività e sofferenza.

Ciò che bisogna chiarire alla coppia in cerca di aiuto è che la sieropositività non è una condizione magica né, allo stato attuale delle nostre conoscenze, è destinato a scomparire d'incanto. La preparazione del virus però non deve essere vissuta come tatalizzante, modificando così le convinzioni che limitano il funzionamento individuale e disturbano il rapporto fra i partners; nella ristrutturazione dei sistemi cognitivi si sottolinea, infatti, che una parte dell'individuo, un suo modo di essere qui ed ora, non è il tutto dell'individuo stesso e che nessuno può essere valutato in maniera assoluta, in riferimento a singoli momenti ed atti della sua esistenza.

Il problema sessuale è l'ultimo punto che l'A. ha trattato, dal quale si evince che le coppie studiate rispettano, in alta percentuale, la consegna riguardante l'uso del profilattico.

Dall'altra parte in presenza di HIV è indispensabile redigere un protocollo comportamentale stabile, relativo al petting, alle effusioni ed al coito. Il preservativo può rappresentare una grossa difficoltà e può

evocare vissuti di costrizione ed insoddisfazione, però nel caso specifico è un mezzo che sconfigge mali senz'altro maggiori.

Le coppie che hanno commesso trasgressioni alla regola, cioè coloro che non hanno rispettato le consegne del protocollo, hanno verbalizzato dei sensi di colpa.

In conclusione l'A. riferisce che all'interno delle coppie osservate sono decedute per AIDS sei soggetti, di cui cinque maschi con un passato di tossicodipendenza, mentre il soggetto femmina era stato contaminato dal partner.

Per fortuna oggi si parla molto di questo problema e soprattutto se ne parla con meno pregiudizi. Tuttavia i sieropositivi pagano ancora le conseguenze della iniziale convinzione dell'ineluttabilità della malattia.

Oggi sta sorgendo una nuova alba, la quale, rinforzata in modo determinante dal progredire della scienza, sarà foriera di speranza per tutta l'umanità.

C. GOGLIA

## SOMMARI DI RIVISTE MEDICO-MILITARI

a cura di D.M. Monaco

### INTERNAZIONALE

REVUE INTERNATIONALE DES SERVICES DE SANTE DES FORCES ARMEES (A. LXVIII N. 1-2-3/1994): Gur E., Atesalp A.S. e coll. (Turchia): Applicazione della fissazione esterna circolare nel trattamento delle fratture complicate da ferite da armi da fuoco; Carion J.L. (Francia): Le perdite di sostanza che causano interruzione ossea nella mandibola—Classifica e razionalizzazione della scelta microchirurgica; Vastesaegeer J.P., Vandenbosch P. (Belgio): Parametri biologici e fattori di rischio cardio-vascolari nel personale di volo delle Forze Armate del Belgio; Azofra J., Rios F. e coll. (Spagna): Trattamento delle displipidemie nel personale di volo; Doutheau C., Lebogot F. e coll. (Francia): Fattori di stress e reazioni psicopatologiche nell'Esercito francese nel corso di missioni O.N.U.; Kocherovets V.I., Lyashenko Y.I.,

Nechaev A.P. (Federazione Russa): La malaria tropicale e l'amebiasi associate ad altre forme di patologia; Garcia de Leon Alvarez M., Robles Sanchez J.I. e coll. (Spagna): Indicatori neurofisiologici per la valutazione dell'abilità e rapidità motoria nei corpi speciali dell'Esercito; Klukowski K.K., Winnicki L.M., Klossowski M.A. (Polonia): Capacità aerobica dei piloti dell'aviazione polacca durante i periodi di remissione della sintomatologia da ulcera peptica.

### BELGIO

ANNALES MEDICINAE MILITARIS BELGICAE (V. 8, N. 1/1994): Gala J.L., Buron F. e coll.: Assistenza alle popolazioni civili della Baranja (Ex Jugoslavia) nel contesto di un impegno militare operativo; Van Hoof R., Schyvens G., Vincken G.: Lesio-



ni da sport e condizione fisica durante il reclutamento e l'addestramento militare; *Evrard E.*: La nostalgia: una malattia che muore. Suo significato nella storia della medicina militare; *De Roy L.*: Significato delle extrasistoli; *Dardenne B.*: L'enuresi; *D'Hont C.*: La litiasi renale.

## GRECIA

HELLENIC ARMED FORCES MEDICAL REVIEW (V. 27, N. 1-2/1993): *Sakorafas G.Ch.*, *Panetsos G.*, *Golematas B.Ch.*: La laparoscopia diagnostica in chirurgia generale; *Papantonopoulos G.*, *Andreou K.*: Il trattamento del dolore acuto in odontoiatria; *Vlachos K.*: Il singhiozzo; *Gizaris B.*, *Roumeliotou A.* e coll.: Immunogenicità del vaccino ricombinante HBV contenente le regioni S e pre-S2 mediante l'applicazione di due diversi schemi di somministrazione; *Grigoreas Ch.*, *Beis D.* e coll.: L'asma bronchiale e la sinusite; *Kalliontzi C.*, *Sifakis N.* e coll.: Valutazione della cardiotossicità dell'epirubicina mediante ventricolografia con radio nuclidi in pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato; *Philippou N.*, *Boufas A.*, *Vassalos D.*: L'actinomicosi polmonare di un paziente adulto.

## INGHILTERRA

JOURNAL OF THE ROYAL ARMY MEDICAL CORPS (V. 140, N. 2/1994): Editoriale: La sindrome da affaticamento cronico nella pratica generale dell'Esercito; *Hasler J.C.*: Conferenza "Sir David Bruce" 1993: Il gruppo di assistenza primaria; *Bricknell M.C.M.*: Il colpo di calore a Cipro; *Cumberland N.S.*, *Masterton R.G.* e coll.: Prevalenza dell'immunità all'epatite A nelle reclute britanniche nelle Forze Armate terrestri ed aeree; *Andrew D.R.*, *Middleton S.B.*, *Richardson D.R.*: Un paragone dell'intervento laparoscopico ed aperto per ernia inguinale nel personale in servizio; *Kiltie A.E.*, *Ineson N.*: L'unità cardiaca dell'Esercito. Pazienti con cateterismo cardiaco nel 1991 - Una rassegna; *Salam I.*, *Melia W.*: La gastrostomia endoscopica percutanea in un ospedale militare; *Smith H.*, *Salam I.*, *Findley L.J.*: Casistica della polineuropatia demielinizzante cronica infiammatoria; *Russell I.D.*, *Kane G.G.* e coll.: Il trattamento d'urgenza dell'iniezione intraarteriosa accidentale di

Temazepam: resoconto di un caso; *Eskander M.B.F.*, *MacDonald R.*: Un accesso ricorrente dell'articolazione sacro-iliaca: resoconto di un caso; *Eskander M.B.F.*, *MacDonald R.*: Una sindrome acuta del compartimento tibiale secondaria a disturbi psicosomatici: resoconto di un caso.

## JUGOSLAVIA

VOJNOSANITETSKI PREGLED (V. 51, N. 2/1994): *Cernak I.*, *Savic J.* e coll.: Meccanismi dell'effetto benefico dell'anestesia spinale nello shock traumatico; *Jevremovic I.*, *Jankovic S.* e coll.: Tasso di mortalità dovuta al più comune tra i tumori maligni nelle donne in Serbia; *Ivanovski A.*: L'epicondilita laterale dell'omero; *Martic V.*, *Maric D.*, *Ivanisevic V.*: Effetto del ricambio terapeutico delle immunoglobuline seriche e decorso clinico nei pazienti di miastenia grave; *Jovicic A.*, *Ivanisevic V.* e coll.: Ruolo dell'ossido di azoto nelle funzioni fisiologiche ed in condizioni patologiche; *Nikic S.*: Riabilitazione dei drogati; *Balint B.*, *Radovic M.* e coll.: L'eritropoietina - Fisiologia ed uso terapeutico; *Tomovic M.*: Trattamento dell'epilessia mediante stimolazione del nervo vago; *Vukovic B.*, *Seguljev Z.* e coll.: Primi casi di tularemia nella Vojvodina; *Bojic I.*, *Lilic D.* e coll.: Crioglobulinemia mista nelle malattie epatiche virali croniche; *Tatic V.*, *Stojiljkovic B.* e coll.: Miosite ossificante pseudomaligna come possibile problema diagnostico; *Jovanovic D.*, *Maric M.* e coll.: Una glomerulonefrite durante lo shunt ventricolo-atriale infetto nell'idrocefalo.

## MESSICO

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (V. 48, N. 2/1994): *Soto Granados M.*: La chirurgia generale ed i traumi in un Ospedale Militare di secondo livello - Analisi di 64 pazienti; *Porro Novo N.*: L'occlusione intestinale da ernie esterne - Studio di 260 casi; *Porro Novo N.*, *Castells Avello R.*, *Marquez Hernandez J.*: Il volvolo della cistifellea - Resoconto di un caso; *Lara Terrazas A.*, *Villarreal Guzman R.A.*: Implicazioni anestetiche del paziente affetto da miastenia grave; *Meneses Cervantes J.A.*: L'obesità: una infermità tenuta in poco conto - Origine e trattamento.

## OLANDA

NEDERLANDS MILITAIR GENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT (V. 47, N. 2/1994): *Schrier B.P., Dik P.*: Il tumore del testicolo: una situazione acuta in urologia; *van Vierbergen A.P., Schaapveld B.C.T.M.*: L'ossigeno-terapia iperbarica; *Gielis C., Jansen G.H.*: In breve, una nozione comparativa; *Coumans B.*: Determinazione delle condizioni fisiche del personale dell'Aviazione Olandese; *Tinsel L.B.G.M., Ruiter E.*: L'odontoiatria forense e l'identificazione; *van den Berghaage E.P.H.*: Qualità dell'assistenza medica nell'infermeria di bordo centrale della Reale Marina Olandese.

## REPUBBLICA FEDERALE TEDESCA

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (A. 38, N. 3/1994): *Krawehl-Nakath C., Goller Th.*: L'osteomielite ematogena della clavicola; *Petrovic P., Krull H., Klammer H.L.*: Il trattamento operatorio dell'artrosi della base del pollice; *Gebhard F., Bruckner B., Lenz J.*: Liberazione di prostaglandine dopo diretta lesione di tessuto polmonare; *Sattler F., Michaelis B., Klammer H.L.*: A proposito delle lesioni da folgorazione; *Wenninger A., Gerngroß H.*: Validità dell'ultrasuonografia dell'articolazione del ginocchio.

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 38, N. 4/1994): *Eickhoff U., Haaker R., Senkal M.*: Antisepsi e profilassi dell'infezione dal punto di vista del clinico; *Haaker R., Eickhoff U. e coll.*: Osteotomie correttive ed artrodesi nell'articolazione del polso; *Gebhard F., Veihelmann A., Gerngroß H.*: Liberazione intraoperatoria di ormone tiroideo durante le operazioni sullo struma con via d'accesso minimizzata. Confronto di alcuni risultati coi riscontri della letteratura; *Schulz M.*: "Neuropathia patellae": forma di dolore del ginocchio a genesi neurogena; *Holch M., Ammen M., Regal G.*: La toracentesi aperta come drenaggio toracico d'urgenza da infortunio nel paziente grave; *Von Bezold B.*: Diabete mellito insulino-dipendente: revisione di una pratica pluriennale presso l'Ospedale Militare Federale di Amburgo.

## ROMANIA

REVISTA DE MEDICINA MILITARA (N. 3-4/1993): *Ganta P., Serester R. e coll.*: L'emosiderosi polmonare idiopatica. Casistica; *Ciochinaru M.*: Nuovi orientamenti nella fisiopatologia e nel trattamento dell'aplasia midollare; *Medeleanu M.*: La glomerulonefrite subacuta diffusa. Un caso di natura tossico-allergica (forma nefrotica) a seguito di infestazione da tenia; *Andritoiu Al., Zeana C.*: La trombosi intraventricolare. Diagnosi ed evoluzione; *Niculescu Gh., Diaconescu S. e coll.*: Formazione, captazione e trasformazione dei potenziali mioelettrici. Utilizzazione dei segnali nell'addestramento rieducativo post-operatorio e nell'utilizzazione delle protesi mioelettriche; *Iliescu A., Sofron E. e coll.*: Controllo dei processi di guarigione apicale a seguito di devitalizzazione mediante il modellaggio dei processi di membrana; *Tuican V.*: La parola usata come fattore terapeutico-profilattico in stomatologia; *Groza P., Nastoian I.*: Modifiche tissulari lipidiche ed enzimatiche nei ratti in condizioni di ipochinesia; *Nastoian I.*: Alcuni aspetti della storia del laboratorio clinico nel Centro di Medicina aero-spaziale a Bucharest (1965-1990).

## U.S.A.

MILITARY MEDICINE (V. 158, N. 10/1993): *Southby R.F.*: L'igiene militare nel XXI° secolo; *Singer A.J., Tichler T. e coll.*: Il carcinoma del testicolo: uno studio sulla conoscenza, la consapevolezza e la pratica dell'autoesame del testicolo nei soldati di sesso maschile e nei medici militari; *Ritchie E.C., White R.*: Come diventare uno psichiatra di Divisione di successo: linee di condotta per la preparazione ed i compiti di tale assegnazione; *Zaloznik A.J., Stinson K.R., Rennie D.S.*: Impatto delle Unità sulla rotazione al Centro Nazionale di addestramento: l'esperienza della medicina militare a "Fort Irwin"; *Mego D.M., Pupa L.E., Bailey S.R.*: Valutazione clinica di un saggio di immunoinibizione rapida per la Creatino-chinasi-MB nel sospetto infarto miocardico; *Philpot E.E., Brooker A.E., Biegalski C.S.*: Effetti degli antistaminici sedativi e non sedativi sull'esecuzione di compiti di volo; *Howard D.C. Jr.*: Disegno, applicazione e risultati preliminari di un programma addestrativo di emergenza medica a livello tecnico intermedio in una



installazione dell'aviazione; *Iancu I., Nebama H.*: Come combattere gli incidenti del traffico nelle Forze di Difesa Israeliane: compito del Corpo Sanitario; *Johnson A.T., Grove C.M., Weiss R.A.*: Una tabella sull'esecuzione di compiti a maschera indossata per specifici compiti militari; *Chisick M.C.*: Utilizzazione dei servizi odontoiatrici da parte del personale in servizio attivo dell'Esercito; *Lerman Y., Vardi D. e coll.*: Promozione di uno stile di vita e di condotta per l'igiene cardiovascolare nelle Forze di Difesa Israeliane; *Adler D., Heller O., Vosk M.*: Piccole attrezzature sanitarie per uso militare; *Haines E.T., Weidenbach B.*: La pianificazione del sostegno sanitario nelle catastrofi; *Welker R.D., Narby G.M. e coll.*: Un caso di malattia di Lyme (spirochetosi infettiva da *Borrelia*) contratta in Europa; *Brammer H.M. III, Barlow D.S.*: Il blocco parziale della succlavia.

**MILITARY MEDICINE (V. 158, N. 11/1993):**  
*Otis Breeden J.*: L'accordo di Winchester: la Confederazione ed il trattamento umano degli Ufficiali Medici prigionieri; *Chisick M.C., Mottern J.*: La situazione di mercato e l'utilizzazione del piano di assicurazione dentaria dei dipendenti in servizio attivo; *Ferrante E., Muzzolon R. e coll.*: Relazione fra attività sportiva e vizio del fumo nei giovani adulti; *Adera T., Donahue A.M. e coll.*: Un metodo epidemiologico per constatare l'efficacia dei programmi di conservazione dell'udito mediante l'uso di dati audiometrici; *McCarroll J.E., Orman D.T., Lundy A.C.*: Clienti, problemi e

diagnosi in una Clinica di salute mentale della comunità militare: Uno studio di 20 mesi; *McCarroll J.E., Orman D.T., Lundy A.C.*: Differenze tra l'auto-consultazione e la consultazione guidata presso una clinica di salute mentale militare; *Eglseder W.A., Hay M.*: L'inserzione di un fissatore esterno a "mezzo spillo aperto" per le fratture distali del radio; *Eardley D.P.*: L'endoscopia gastro-intestinale applicata per le esigenze di un gruppo di battaglia; *Wilson K.W., Wilson M.R., McGlasson D.L.*: L'endotossina del siero, il fattore di necrosi tumorale e la risposta dell'interleuchina-6 all'artroplastica totale di anca; *Blake G.H.*: Il battaglione sanitario nella zona di sostegno: un concetto convalidato dall'operazione "Scudo del deserto" e "Tempesta del deserto"; *Ohl C.A., Hyams K.C. e coll.*: La Leishmaniosi fra i reduci dall'Operazione "Tempesta del Deserto": un dilemma diagnostico e terapeutico; *Hyams K.C., Bourgeois A.L. e coll.*: Il laboratorio avanzato della Marina durante le operazioni "Scudo del Deserto" e "Tempesta del Deserto"; *Steinweg K.K.*: Disegno dell'Ospedale chirurgico mobile: esperienze fatte con i colli chirurgici del 5° MASH per le operazioni "Scudo del Deserto" e "Tempesta del Deserto"; *Dawson A.S., Smales R.J.*: Fattori di rischio potenziale per l'ipertrattamento in odontoiatria militare; *Reed M.K., Thorpe C.D.*: Valutazione dell'ischemia carotidea focale: sarà sufficiente una doppia proiezione oppure c'è bisogno dell'angiografia?; *Lande R.G.*: L'alcool: il ruolo del clinico nel valutare la responsabilità legale.

### CONGRESSI

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
"G. D'ANNUNZIO" CHIETI

#### **CORSO DI PERFEZIONAMENTO IN CHIRURGIA DI PRONTO SOCCORSO E GRANDI EMERGENZE**

L'Università "G. D'Annunzio" di Chieti, rispondendo a specifiche ed esplicite esigenze del Servizio Sanitario Nazionale e dei servizi di emergenza in termini di professionalità, con lo scopo di offrire a tutti i laureati in Medicina e Chirurgia l'opportunità di sviluppare elevate capacità metodologiche, organizzative ed operative autonome e di acquisire manualità e tecniche più avanzate di pronto soccorso ha istituito, in linea con le normative CEE, il Corso di perfezionamento in Chirurgia di Pronto Soccorso ed organizzazione nelle grandi emergenze.

Direttore del Corso è il Prof. Federico Meneghini.

Il Corso inizia ogni anno nel mese di Gennaio ed è articolato sulle seguenti tematiche principali:

- Gestione ed organizzazione dei soccorsi nelle grandi emergenze;
- Valutazione iniziale, triage e trattamento dei feriti "on the scene", stabilizzazione e smistamento dei feriti;
- Responsabilità medico-legali e problemi psicologici;
- Innovazioni tecnologiche.

È prevista, oltre alla formazione in aula, una idonea attività di addestramento con dimostrazioni ed esercitazioni pratiche su: metodiche di resuscitazione e rianimazione cardio-respiratoria e tecniche di ventilazione; tecniche e manualità chirurgiche di Pronto Soccorso e Traumatologia; innovazioni tecnologiche in Pronto Soccorso e Traumatologia; innovazioni tecnologiche in Pronto Soccorso e grandi emergenze. Sarà organizzato almeno un seminario con la partecipazione attiva degli iscritti e di più Professori.

Il Corso si conclude entro il 30 giugno ed agli iscritti, che a giudizio del Consiglio di Corso hanno frequentato assiduamente e partecipato all'addestramento con profitto, verrà rilasciato un attestato di partecipazione.

Al Corso possono iscriversi i Laureati in Medicina e Chirurgia in Università Italiane o coloro che sono in possesso di titolo equivalente conseguito presso Università straniere.

La domanda di iscrizione, corredata di eventuali titoli, deve essere diretta al Rettore dell'Università di Chieti, Via dei Vestini, 66100 Chieti. Il termine di scadenza è il 20 Novembre di ogni anno.

Il numero degli iscritti è programmato e l'ammissione è subordinata al possesso dei requisiti previsti ed ai risultati di una apposita selezione, che avrà luogo il 6 dicembre.

Per Informazioni rivolgersi alla:

#### **Segreteria del Corso:**

Università "G. D'Annunzio" di Chieti,  
Via dei Vestini  
Tel. 0871/41939-355719-355737

#### **14° CORSO SUL DIRITTO DEI CONFLITTI ARMATI PER UFFICIALI SUPERIORI DEI SERVIZI DI SANITÀ DELLE FORZE ARMATE Ginevra (Svizzera), 13-26 Novembre 1994**

Il 14° Corso sul diritto dei conflitti armati per Ufficiali Superiori dei Servizi di Sanità delle Forze Armate, organizzato sotto gli auspici del Comitato Internazionale di Medicina Militare (CIMM), si terrà presso la "Caserne des Vernets" a Ginevra (Svizzera), dal 13 al 26 novembre 1994.

Il Corso è posto sotto la direzione generale del Col. BEM Fr. de Mulinen, direttore dei corsi militari dell'Istituto Internazionale del Diritto Umanitario (San Remo, Italia). Il Corso è destinato principalmente agli Ufficiali che assumono delle funzioni dirigenziali nel loro servizio di Sanità.

Quest'anno, le comunicazioni e discussioni si faranno unicamente in lingua francese. Un corso in lingua inglese è programmato per il 1995.



**L'ESERCIZIO PROFESSIONALE  
DELL'ECOGRAFIA  
RIFLESSI MEDICO-LEGALI  
Bologna, 11-12 Novembre 1994**

Il Convegno congiunto delle Sezioni di Radiologia Forense ed Ecografia della SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica) si terrà presso l'Aula della Clinica Pediatrica del Policlinico S. Orsola di Bologna.

*Comitato organizzatore:*

M. BAZZOCCHI, A. CORINALDESI, G.P. GAVELLI,  
L. PAPAGNI

*Segreteria scientifica:*

L. BAROZZI, A. CAZZULANI, C. ZUIANI

*Responsabile organizzazione scientifica:*

P. PAVLICA

Servizio di Radiologia Albertoni  
Ospedale Policlinico S. Orsola-Malpighi  
Via Albertoni, 15 - 40138 Bologna

**PROGRAMMA**

Venerdì 11

Benvenuto, introduzione al convegno

**FACCIA A FACCIA CLINICO-RADIOLOGICO**

*Moderatore:* L. PAPAGNI, Milano

**ECOGRAFIA INTERNISTICA**

La voce dell'internista  
L. BOLONDI, Bologna

La voce del radiologo  
L. DERCHI, Genova

Ecografia urologica

La voce dell'urologo  
G. SEVERINI, Ravenna

La voce del radiologo  
L. BAROZZI, Bologna

**ECOGRAFIA OSTETRICA E GINECOLOGICA**

*Moderatore:* P. DE ALBERTIS, Savona

La voce del ginecologo  
N. RIZZO, Bologna

La voce del radiologo  
P. MIRK, A. FILENI, Roma

**ECOGRAFIA IN SENOLOGIA**

La voce del chirurgo  
P. SORO, Udine

La voce del radiologo  
L. PESCARINI, Padova

Discussione

Sabato, 12

**ECOGRAFIA VASCOLARE**

*Moderatore:* P. PAVLICA, Bologna

La voce dell'angiologo  
E. BORGATTI, Bologna

La voce del radiologo  
C. RABBIA, Torino

**IMPLICAZIONI MEDICO-LEGALI DELL'ECOGRAFIA**

L'opinione del medico legale  
F. DE FERRARI, Brescia

Consensus conference

**STANDARDS MINIMI E DOCUMENTAZIONE IN  
ECOGRAFIA**

*Moderatore:* M. BAZZOCCHI, Udine

A. CAZZULANI, Milano; L. SOLBIATI, Busto Arsizio; C.  
ZUIANI, Udine; G. RIZZATTO, Gorizia; F. DE FERRARI,  
Brescia; R. LAGALLA, Palermo

Chiusura del convegno

**OTTAVO SIMPOSIO INTERNAZIONALE SULLA  
PREVENZIONE DELLE PERDITE E  
PROMOZIONE DELLA SICUREZZA  
NELLE INDUSTRIE PRODUTTIVE  
Anversa (Beglio) 19-23 Giugno 1995**

**PROGRAMMA SCIENTIFICO**

*Temi principali:*

Sicurezza, sistemi di gestione, affidabilità umana;  
Ricerche sui rischi;  
Metodi per la progettazione in sicurezza, la prevenzione e la protezione;  
Valutazione del rischio, inclusi modelli di casi specifici.

*Argomenti singoli:*

Storie di casi specifici sono in generale bene accettate.  
Procedure, organizzazione, manualità, controllo, revisione, "audit", gestione dei cambiamenti;  
Comportamento umano, processi mentali, interfaccia uomo-macchina, ergonomia;  
Pianificazione dell'emergenza – aspetti sconfinanti;  
Ispezioni e manutenzione, affidabilità, addestramento ed educazione;  
Leggi e regolamenti – Nuova direttiva dopo Seveso;  
Proprietà dei materiali, metodi sperimentali di esame;  
Perdite in terra e in acqua, dispersione di nubi di vapore;  
Fuoco, esplosioni di gas e di polveri;  
Tossicità, impatto ambientale: modelli e dati;  
Fughe nucleari da reattori – materiali autoreattivi;  
Sicurezza intrinseca;  
Condotte, recipienti, reattori, depositi, silos, valvole e pompe;  
Sfogo della pressione – cattura della corrente di sfogo;  
Controllo del processo, sensori ed attuatori, computers;  
Sistemi protettivi;  
Estensione dell'impianto, effetti "domino";  
Livelli stabiliti e fisionomia della sicurezza;

Lotta anti-incendi;  
Metodologia generale, statistiche, banca dati;  
Identificazione del rischio, sistemi basati sulla conoscenza, simulazioni;  
Siti industriali in aree popolate – percezione del rischio – criteri di accettazione, comunicazione;  
Trasporto massivo di merci pericolose per strada, ferrovia, condotte, acque;  
Considerazioni costo/beneficio – assicurazioni.

**Segreteria**

8th Loss Prevention Symposium  
c/o Ingenieurshuis vzw  
Desguinlei 214  
B-2018 Antwerpen (Belgium)  
Tel. +3232160996 – Fax +3232160689

**XIV CONGRESSO MONDIALE  
SULLA SICUREZZA SANITARIA  
NEL LAVORO  
Madrid, 22-26 Aprile 1996**

Il XIV Congresso Mondiale sulla sicurezza sanitaria nel lavoro si svolgerà a Madrid dal 22 al 26 Aprile 1996, organizzato dal Ministero del Lavoro e Sicurezza Sociale di Spagna tramite l'Istituto Nazionale di Sicurezza e Igiene nel Lavoro (INSHT); dell'Ufficio Internazionale del Lavoro (OIT) di Ginevra e dall'Associazione Internazionale della Sicurezza Sociale (AISS) di Ginevra.

Questi Congressi Mondiali, di cui il primo si svolse a Roma nel 1955 e l'ultimo a Nuova Delhi nel 1993, hanno avuto le loro sedi in città come Bruxelles, Parigi, Londra, Zagabria, Vienna, Dublino, Bucarest, Amsterdam, Ottawa, Stoccolma e Amburgo.

La XIV edizione del Congresso, a Madrid, vuole essere un foro aperto ai professionisti della prevenzione dei rischi lavorativi, tecnici sulla sicurezza e igiene, medici del lavoro, ispettori del lavoro, e a quanti professionisti siano direttamente interessati alla sicurezza e alla salute nel lavoro, come impresari e dirigenti di imprese, rappresentanti sindacali, produttori ed importatori, così come ai responsabili delle Amministrazioni pubbliche e della Sicurezza Sociale. I lavori di questo Congresso tratteranno, principalmente, le conseguenze per la sicurezza e salute nel



lavoro dei processi di integrazione internazionale e regionale (UE, NAFTA) e della mondializzazione delle relazioni economiche, l'approfondimento delle analisi del rischio chimico e le nuove proposte di cooperazione e partecipazione nell'impresa. Tutto ciò senza dimenticare il trattamento di altri argomenti specifici come la formazione e l'informazione, il controllo delle condizioni di lavoro e le nuove responsabilità e un'attenzione particolare alle piccole e medie imprese ed a settori con particolari problematiche in materia di sicurezza e salute nel lavoro, come l'edilizia e l'agricoltura.

Inoltre, nell'ambito del Congresso avrà luogo il 3°

Festival Internazionale di cinema e video sulla sicurezza sanitaria nel lavoro, organizzato dal Comitato Internazionale Elettricità dell'AISS.

Per ulteriori informazioni rivolgersi a:

### **Segreteria del congresso:**

Istituto Nazionale di  
Sicurezza e Igiene nel Lavoro  
Calle de Torrelaguna, 73  
28027 Madrid  
Tel. (91) 4045736 – Fax (91) 3267855

## **NOTIZIE TECNICO SCIENTIFICHE**

### **ORGANIZZAZIONE INTERNAZIONALE DI PROTEZIONE CIVILE (OIPC – ICDO)**

L'OIPC – ICDO è stata creata nel 1972. Nacque dall'«Association des Lieux de Genève» fondata nel 1931.

La sua missione: coordinare la protezione civile a livello internazionale. A questo scopo l'OIPC-ICDO riunisce in federazione i servizi nazionali di protezione civile degli Stati membri; contribuisce alla creazione e al consolidamento delle strutture di protezione civile laddove non esistono o sono scarsamente sviluppate;

assume il ruolo di centro di rotazione tra i suoi membri e gli altri servizi nazionali di protezione civile, le organizzazioni internazionali governative o meno interessate alla protezione civile, gli specialisti nel prevenire e combattere le catastrofi naturali o tecnologiche, le stesse imprese private le cui attività possono considerarsi a rischio;

organizza corsi di addestramento per funzionari, istruttori e personale vario addetto ai servizi di protezione civile;

raccoglie e diffonde tra i suoi membri tutte le

informazioni interessanti la protezione civile;

partecipa, con tutti gli Enti di maggior rilievo, alla realizzazione e alla messa in funzione delle più recenti acquisizioni in fatto di protezione civile universalmente riconosciute ed accettate.

Tre settori chiave di attività:

informazione – addestramento – cooperazione internazionale.

La Dichiarazione di Amman, strumento per sviluppare la protezione civile, fu convocata su iniziativa dell'OIPC-ICDO e si svolse ad Amman (Giordania) nello scorso aprile 1994. Riunì membri e non membri dell'OIPC-ICDO, rappresentanti dell'ONU e delle sue agenzie specializzate nonché Enti intergovernativi e non che hanno adottato la Dichiarazione di Amman.

Essa invita i governi:

– a impegnare la prevenzione e le misure protettive nelle loro politiche di sviluppo economico e sociale a lungo termine;

– a considerare che l'espressione "Protezione Civile" deve significare tutte le misure umanitarie intese a proteggere la popolazione, il suo ambiente e il suo avvenire contro incidenti e disastri di ogni genere;

– a curare e rinforzare le strutture nazionali di protezione civile per metterle in condizione di svolgere

una funzione di coordinamento tra tutti gli Enti nazionali chiamati ad intervenire nella lotta contro i disastri.

La sede è: **Chemin de Surville 10-12**

**1213 Petit-Lancy – Genève (CH)**

A questo indirizzo ci si può rivolgere per: ulteriori informazioni e per abbonarsi al Giornale della Protezione Civile Internazionale.

Gli Stati membri, al momento, sono 45.

## CONVEGNO INTERNAZIONALE SULL'ANTARTIDE

### I rappresentanti di 14 Paesi si sono riuniti a Roma



Dal 29 Agosto al 9 Settembre 1994 si è tenuto a Roma presso la Facoltà di Ingegneria, in una delle zone più belle del Centro Storico, il XXIII SCAR (Comitato Scientifico per le Ricerche in Antartide)

che ha visto la partecipazio-

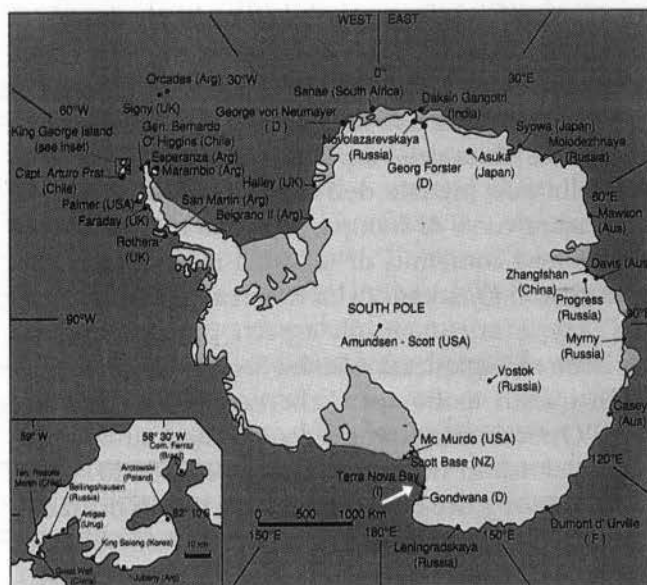
zione di 340 rappresentanti dei paesi aderenti a questa organizzazione scientifica internazionale. Uno dei gruppi di lavoro permanenti promossi da tale organizzazione è quello della "Biologia umana e Medicina". Ai lavori di questo gruppo hanno preso parte 27 delegati ed osservatori internazionali provenienti da 14 paesi (Australia, Canada, Cina, Francia, Germania, India, Italia, Norvegia, Olanda, Regno Unito, Russia, Svezia, Uruguay, USA).

Gli argomenti trattati dal gruppo di lavoro hanno spaziato sulle molte tematiche tra le quali:

- criteri di selezione medica e psicologica dei candidati;
- attrezzature mediche e dotazioni farmacologiche essenziali per le basi antartiche;
- preparazione medica del personale sanitario delle spedizioni antartiche;
- gestione sanitaria delle catastrofi in Antartide;
- registro sanitario e nuovi sistemi computerizzati di rilevamento dati;

- uso di laser card in Antartide;
- riservatezza dei dati clinici;
- telemedicina.

L'Italia ed in particolare le Forze Armate hanno fornito un notevole contributo ai lavori presentando l'esperienza dell'Istituto Medico Legale dell'A.M. di Roma nell'utilizzazione della laser card come strumento pratico, efficiente, di raccolta dei dati sanitari del membro di spedizione sia nella fase di screening che, a scopo di controllo e ricerca, durante la spedizione vera e propria. Un altro significativo contributo è stato apportato dal delegato nazionale al gruppo della "Biologia umana e Medicina"; il Capitano di Vascello (MD) Antonio Peri ha illustrato l'organizzazione in termini di personale e di strutture del servizio sanitario nelle spedizioni antartiche ed in particolare le opportunità offerte dal servizio di telemedicina. Il C.V. (MD) Peri dopo aver presentato i dati epidemiologici relativi alle spedizioni italiane in Antartide, da cui si ricava una netta prevalenza delle affezioni traumatologico-ortopediche (56% del totale), seguite da quelle respiratorie (23% del totale), ha illustrato lo stato dell'arte nel campo della ricerca medica e psicologica italiana in Antartide. Particolarmente proficua in questo campo è stata la collaborazione con i colleghi francesi per compiere studi congiunti in occasione della costruzione della base antartica italo-francese di Dome Concordia sul plateau continentale.



Nella cartina, indicata dalla freccia in bianco, la base italiana Terra Nova Bay.



**IL PROF. AUGUSTO PANÀ  
ALLA DIREZIONE DELLA RIVISTA  
"IGIENE E SANITÀ PUBBLICA"**

*È giunta in redazione la seguente lettera del Prof. Panà che pubblichiamo integralmente.*

Il giorno 21 marzo 1994 decedeva il Prof. Gaetano DEL VECCHIO, Maestro insigne di Igiene e infaticabile animatore, oltre che fondatore e Direttore della Rivista "Igiene e Sanità Pubblica". Alla morte, irreparabile, del Maestro si accompagnava così la possibile perdita dell'opera editoriale, che non trovava più il suo primario sostegno.

Mentre in altra sede il Prof. G. DEL VECCHIO verrà ricordato a tutti coloro che lo stimavano e lo ammiravano, per aderire ad un suo espresso desiderio e per serbarne il ricordo nel mondo più consono alle sue aspirazioni – sostenere l'Igiene e fare opera di formazione degli Igienisti – ho preso la decisione di rilevare la testata della Rivista per tentare di continuarne la pubblicazione pur nei limiti delle difficoltà tecnico-amministrative ed editoriali che tale impresa comporta.

Sono consapevole del gravoso impegno legato alla conduzione di una Rivista per la quale il 1994 rappresenta "l'annata del cinquantenario" anche in relazione agli ostacoli finanziari che la situazione economico-sociale del nostro tempo riserva a tali iniziative.

Spero che i lettori mostreranno indulgenza per i ritardi e i difetti che inevitabilmente si accompagneranno ad ogni nuova iniziativa ma spero altresì che sapranno apprezzare lo sforzo che io e un gruppo di miei collaboratori non mancheremo di compiere per essere all'altezza delle aspettative di tutti.

Nella fase iniziale dell'attività e nell'intento di non creare vuoti di stampa, la rivista recepirà essenzialmente i contenuti di una mia recente iniziativa editoriale "i Quaderni della Ricerca sui Servizi Sanitari" che è orientata agli aspetti più attuali della gestione ed organizzazione dei Servizi Sanitari.

In questo modo spero che essa possa costituire quell'Osservatorio attento ed aggiornato sulla evoluzione del nostro sistema sanitario, secondo lo spirito sempre perseguito da noi igienisti, e cioè di utilizzare i Servizi Sanitari strumentalmente al vero obiettivo che rimane la tutela della salute della collettività.

In futuro, con la collaborazione e l'aiuto di tutti i cultori della Sanità Pubblica, ritengo che la nuova linea editoriale, pur non escludendo ogni contributo

scientificamente corretto, debba essere prevalentemente orientata ai due temi che maggiormente possono interessare gli operatori: "la Questione ambientale e l'analisi della rapida evoluzione della organizzazione e gestione dei Servizi Sanitari".

Per quanto riguarda il primo punto, il nuovo assetto della tutela ambientale, divisa dall'esito referendario in tutela dell'ambiente in funzione della salute umana e in funzione delle necessità ecologiche, ha aperto un ampio dibattito di cui la Rivista aspira a diventare palestra culturale.

Sul secondo punto, come ho già detto, i motivi che mi hanno indotto a creare i Quaderni restano validi e potranno aver occasione di ampliamento ed aggiornamento.

Si assicura quindi che coloro che si sono fedelmente abbonati continueranno a ricevere regolarmente la Rivista, nella sua nuova concezione, e che sarà recuperato quanto prima il tempo forzatamente perduto.

Nelle more della riorganizzazione della redazione e dell'amministrazione *gli Abbonati potranno rivolgersi, per le sole comunicazioni a carattere scientifico, al Gruppo di lavoro dei "Quaderni della ricerca sui Servizi Sanitari" – Tel. 06/2025285 (anche fax).*

**CONVEGNO DI AGGIORNAMENTO  
SULLE MALATTIE NEUROMUSCOLARI**

Solo in questi giorni è pervenuta alla nostra Redazione copia degli Atti del Convegno in parola, tenutosi all'Ospedale Militare M.L. "A. RIBERI" di Torino l'8 maggio 1993.

Dopo l'introduzione del Direttore dell'Ospedale, Col.me. Antonio M. LAPENTA e una presentazione del Prof. Lodovico BERGAMINI, Direttore dell'Istituto di Clinica delle Malattie Nervose e Mentali dell'Università di Torino, venivano trattati i seguenti argomenti, tutti di estremo interesse ed attualità.

**LA MALATTIA DEL MOTONEURONE**

Prof. Dott. SCHIFFER D.

Direttore Clinica Neurologica II – Università di Torino

**DIAGNOSTICA E CLASSIFICAZIONE DELLE  
MALATTIE NEUROMUSCOLARI**

Dott.ssa MONGINI T.

Assistente Clinica Neurologica II – Università di Torino

## LA DISTROFIA Xp21

Dott.ssa PALMUCCI L.

Ricercatore Aiuto Clinica Neurologica II – Università di Torino

## LA SINDROME MIOGLOBINURICA

Dott. DORIGUZZI C.

Aiuto Clinica Neurologica II – Università di Torino

## LA PATOLOGIA NEUROMUSCOLARE IN AMBI- TO MILITARE

Magg. me. CAIOLO D.

Ambulatorio di Neurologia – Ospedale Militare di Torino

*Gli interessati a ricevere la pubblicazione potranno farne richiesta al Magg.me. Domenico CAIOLO che l'ha curata personalmente, al seguente indirizzo:*

**Magg.me. Domenico CAIOLO**

AMBULATORIO DI NEUROLOGIA

OSPEDALE MILITARE M.L. "A. RIBERI"

10136 TORINO

## ESPOSIZIONE AL SOLE E AL CALORE: RISCHIO PER LA SALUTE

**Salvatore Grasso**

Non mancano durante la stagione estiva casi di patologie connesse con la esposizione al calore che richiedono pronti interventi sanitari per superare "difficoltà" per lo stato di salute dei colpiti, anche rilevanti, che, talvolta, possono concludersi in maniera drammatica.

Questo aspetto della patologia da "calore estivo" assume particolare importanza nelle Forze Armate, sempre più spesso chiamate ad operare in condizioni climatiche non proprio salutari, fuori dei confini, con impegni che mal si conciliano con le misure di tipo preventivo generalmente consigliate – (lavorare nelle ore meno calde, evitare l'esposizione ai raggi del sole per periodi prolungati di tempo, vestire in "maniera corretta" ed armonica con le condizioni climatiche) – gli uomini alle armi sono operativi di giorno e di notte se si considerano le responsabilità, delicate e pericolose funzioni che sono chiamati ad esercitare con continuità, con le armi a portata di mano e con la tensione che

è propria di chi è esposto "a grave pericolo" sempre dietro l'angolo.

La maggioranza delle patologie causate dal calore sono benigne e di facile trattamento se preparati per queste evenienze e se sono disponibili le provvidenze farmacologiche; talvolta per l'intempestività dei soccorsi e per la lunga esposizione alle fonti di calore, la temperatura dell'individuo può essere molto elevata, allora le conseguenze risultano gravi e talvolta letali.

Non tutti i casi sono strettamente dipendenti da un colpo di calore: infatti vanno sempre tenute presenti l'ipertermia maligna e le malattie altamente febbrili.

La fisiologia della termoregolazione nell'organismo umano, oltre ad essere complessa e non del tutto conosciuta, ci insegna che le funzioni vitali non tollerano, senza danno, ampie oscillazioni della temperatura, per cui risulta ristretto l'intervallo al di là del quale, in negativo o in positivo, passando attraverso la fase del rallentamento dell'attività fisica, seguito dal torpore, se la variazione della temperatura corporea aumenta si realizzano le condizioni organiche per la sofferenza cellulare che per l'ingravescenza si avvia a diventare irreversibile fino a raggiungere l'exitus.

### *Risposte fisiologiche alle variazioni di temperatura*

In condizioni climatiche avverse, dalla diminuzione della temperatura, l'uomo si difende coprendosi meglio con abiti più pesanti, riparando in ambienti limitati ed incrementando l'attività muscolare, oltre a consumare una dieta giusta per qualità e quantità: l'organismo risponde aumentando il suo metabolismo e con l'innescare del riflesso fisiologico del freddo.

Quando invece la persona è esposta al caldo indossa abiti più leggeri, di colore chiaro e riduce l'attività muscolare: il metabolismo si contrae ed aumenta la sudorazione, dopo che l'organismo a mezzo della conduzione, la convezione e l'evaporazione ha provato a mantenere costante il grado della temperatura corporea. I primi due meccanismi presuppongono una temperatura ambientale apprezzabilmente più bassa di quella corporea, l'aumento della gittata cardiaca, la vasodilatazione comportano un aumento della temperatura cutanea e di conseguenza anche la termodiffusione. Quando la temperatura ambientale eguaglia o supera quella corporea, non potendosi realizzare né la conduzione, né la convezione, si accentua al massimo l'evaporazione nel tentativo di compensare l'alta temperatura esterna. I liquidi necessari sono forniti dall'intensificarsi della sudorazione



e risultano efficienti a condizione che i livelli di umidità ambientale non siano vicini alla saturazione, altrimenti anche la sudorazione risulta inefficace ad innescare il processo di raffreddamento ed allora diventa inesorabile l'aumento della temperatura corporea sino all'ipertermia con l'inizio dello stato ingravescente dei disturbi.

#### *Soggetti a rischio*

Non sono rare le condizioni nelle quali le persone sono obbligate ad indossare indumenti pesanti anche in condizioni di temperatura che lo sconsiglierebbero: i pompieri ne sono un esempio, alcuni tipi di attività lavorativa li impongono per motivi di sicurezza, a protezione da danni fisici o dall'esposizione a sostanze tossiche, i militari impiegati in servizi di scorta o di sorveglianza o in esercitazioni con mezzi corazzati ecc.

Altre condizioni richiedono una strenua attività fisica, così gli atleti che sono chiamati al massimo dello sforzo senza tener conto della temperatura ambientale. In commercio sono disponibili indumenti favorenti la termodiffusione, però essi risultano molto costosi e non sempre sono agevoli. Non vanno sottovalutati i casi di paranoia: questi soggetti, non valutando le temperature ambientali, sovente, senza alcuna giustificazione, usano sovrapporre strati di abiti, impermeabili o cappotti, durante la stagione calda; così esposti a rischio risultano essere le persone affette da patologie cardiovascolari che, per l'assunzione di farmaci, hanno il meccanismo della vasodilatazione alterato; altrettanto vale per tutti i soggetti che per disidratazione, anche occasionale, o per effetto dell'uso di certi farmaci, non hanno una normale sudorazione e perdono l'efficienza dei meccanismi di raffreddamento.

#### *Crampi da calore*

Essi interessano i muscoli e si associano a sudorazione profusa con temperatura nei limiti della norma. Generalmente sono colpite le persone che si sottopongono ad intensa attività fisica in ambiente caldo e che hanno tentato di ovviare con l'ingestione di acqua o di liquidi isotonici alla profusa sudorazione determinando un disquilibrio elettrolitico che, pare, rappresenti la causa prima dei crampi. Il superamento di questo stato di disagio si fonda sull'immediato riposo in ambienti freschi, sui massaggi muscolari e, soprattutto, sulla somministrazione di liquidi con integratori salini; normalmente non è necessario far

ricorso ad infusioni per via venosa.

#### *Collasso da calore*

Si caratterizza per la presenza di astenia, nausea, vomito, vertigini, insorte generalmente dopo attività fisica in ambiente molto caldo, la temperatura corporea risulta normale, la sudorazione è presente anche se con lieve stato di disidratazione del soggetto. Il trattamento terapeutico prevede la rimozione degli abiti, la sosta in ambienti freschi e la somministrazione di liquidi per via orale ed endovenosa. Nel maggior numero dei casi questa patologia interessa soggetti partecipanti a parate militari, sfilate, raduni, esibizioni collettive, o attività di gruppo come le bande musicali in giornate particolarmente calde e con alto coefficiente di umidità.

La maggior parte dei soggetti colpiti sarà soccorsa sul posto con impacchi freddi, ventilazione prolungata e somministrazione di soluzioni elettrolitiche per via orale; solo eccezionalmente si rende necessario il ricorso alla via endovenosa, in tal caso si farà ricorso a soluzione fisiologica con il 5% di destrosio, o a soluzione di Ringer o a soluzione fisiologica semplice; quando l'innalzamento della temperatura non recede in tempi brevi o la sintomatologia rimane imm modificata s'impone il ricovero in ospedale per gli interventi terapeutici del caso da parte di personale medico qualificato.

#### *Colpo di calore*

È una situazione patologica di grande importanza con grave compromissione delle funzioni basali della vita determinata dalla marcata elevazione della temperatura corporea, in genere intorno ai 40 °C, potenzialmente letale, determinata dal soggiorno in ambienti molto caldi e saturi di umidità. Esso è da riferire nei soggetti giovani ad eccesso di esercizi fisici, mentre quello diciamo classico è appannaggio degli anziani o delle persone debilitate costrette per qualsivoglia motivo a soggiornare in ambienti limitati surriscaldati.

Alla base di entrambe le forme di patologia v'è l'ipertermia con ingravescente inibizione delle funzioni mentali, con danni cellulari che diventano irreversibili gradualmente con il tempo di esposizione, infine la morte; differente risulta la fisiopatologia nelle due forme.

*Il colpo di calore in giovani da eccesso di esercizio fisico*  
Insorge in un organismo sano se gli è richiesto in

tempi brevi una domanda eccessiva "di raffreddamento" corporeo a seguito di un esercizio fisico di alto impegno in un ambiente ristretto molto caldo.

Lo sforzo fisico, concentrato nel tempo, nelle condizioni suddette, costituisce una componente molto intensa per la produzione di calore metabolico che ha bisogno di essere compensato da rapido raffreddamento, però dal momento che l'ambiente oltre che supercaldo è anche saturo di umidità, non risultano sufficientemente efficaci i meccanismi di compenso (conduzione, convezione, evaporazione), se non si provvede con assoluta tempestività al ripianamento del deficit di liquidi si produce una ispessatio sanguinis e allora l'ipertermia muscolare espone ad una probabile rabdomiolisi con conseguente mioglobinemica, a volte molto consistente, che ha come effetto, in tempi brevi, l'insorgenza di insufficienza renale acuta.

### *Colpo di calore "classico"*

Gli interessati sono gli anziani o le persone in scadenti condizioni generali, ne è responsabile la esposizione prolungata in ambienti surriscaldati senza il concorso di altri fattori come l'attività muscolare, mentre la riserva cardiaca è così limitata e contenuta da non avere la possibilità di adeguamento alla esigenza di un aumento del flusso ematico cutaneo per incrementare la dispersione del calore.

La disidratazione graduale si concretizza perché aumenta la dispersione con la sudorazione e l'introduzione di liquidi non è sufficiente a ripianare le perdite, per cui ad un certo punto si riduce anche la sudorazione. Non va sottaciuta poi l'azione di farmaci che in tarda età o per lo stato di salute ciascuno assume. Il colpo di calore s'instaura lentamente con l'esaurirsi dei meccanismi automatici della termoregolazione e con il crescere della temperatura sino a raggiungere quel grado di ipertermia al di sopra del quale si concretizza il colpo di calore (+40 °C).

In questi pazienti non si realizza la rabdomiolisi ma più spesso s'instaura il quadro dello "shock cardiogeno ipovolemico", letale rapidamente per la gravità del quadro clinico espressione della compromissione delle funzioni vitali cardio-circolatorie.

Ricerche e studi sperimentali praticati sui ratti hanno suffragato l'ipotesi che l'aumento della temperatura corporea si accompagna ad un aumento della gittata cardiaca, della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, mentre le resistenze periferiche della cute diminuiscono per consentire una migliore e maggiore dispersione del calore. Il flusso ematico e le resistenze periferiche

vascolari renali sono conservate sino a quando la diminuzione della resistenza vascolare nel territorio delle mesenteriche condiziona una caduta del flusso circolatorio. Ad una temperatura intorno ai 41 °C negli animali di esperimento, come negli uomini, i cambiamenti sono estremamente rapidi e quindi aumenta il flusso ematico, a livello della cute avviene il contrario per cui si realizza una situazione molto critica e con l'aumento delle resistenze nel distretto renale la temperatura s'innalza, procura danni irreversibili oltre che gravi per il quadro si conclude con la morte.

### *Provvidente terapeutiche*

L'approccio imprescindibile è costituito da una tempestiva precisa determinazione del grado della temperatura corporea interna del colpito eseguita per via rettale, poi bisogna: sostenere la diuresi, reintegrare il patrimonio idrico, raffreddare il corpo del paziente. Non si dispone di certezze per quanto si riferisce al raffreddamento, pare comunque accertato che abbassare la temperatura al di sotto dei 40 °C entro un'ora dall'inizio del collasso rappresenti il viatico per il recupero.

La metodologia di norma seguita è rappresentata da applicazione di ghiaccio nelle regioni ascellari ed inguinali somministrare bevande ghiacciate se non è possibile immergere il soggetto in acqua gelata.

Usare indumenti bagnati per coprire il paziente e favorire l'evaporazione a mezzo di ventilatori.

Il trattamento deve essere precoce, appena posta la diagnosi, certamente non è possibile aspettare il ricovero in ospedale per dare inizio alla cura, il paziente va intubato e deve essere assistito, con tempestività si dà inizio alla reidratazione per via venosa e se possibile si posiziona un catetere in una vena centrale per il monitoraggio della terapia sostitutiva così debbono essere monitorati: la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, la diuresi, la temperatura corporea.

Particolare attenzione merita la funzione renale, la diuresi deve essere mantenuta al livello di 100 ml/h e la temperatura portata al di sotto di 40 °C, evitando che essa raggiunga valori al di sotto della norma di 37 °C.

Si raccomanda di tener sempre presente in presenza dei segni che possano far pensare ad un colpo di calore in persone anziane o debilitate che è necessario escludere l'ipertermia maligna che è appannaggio di cui consuma farmaci contenenti fenotiazinici o bentirprofenone come è possibile nei soggetti suddetti quando affetti da turbe neurologiche.



### **PASSAGGIO DI CONSEGNE ALL'OSPEDALE PRINCIPALE M.M. "M. d'O. GIULIO VENTICINQUE" DI TARANTO**

Il 18 giugno 1994 si è svolta presso l'Ospedale Militare Marittimo "G. VENTICINQUE" di Taranto la cerimonia di passaggio di consegne tra il direttore cedente il C.V. (MD) Francesco LONETTI e l'accettante il C.V. (MD) Antonello BASSANO.

Nel discorso di saluto il C.V. (MD) LONETTI ha espresso il suo ringraziamento a tutto il personale sanitario, infermieristico, d'amministrazione, religioso dell'Ospedale per la collaborazione ricevuta e la gratitudine per la meritoria opera svolta presso la struttura ospedaliera dalle Infermiere Volontarie della CRI, concludendo con l'augurio di buon lavoro al nuovo Direttore.

Alla cerimonia ha presenziato il direttore di Sanità M.M. Capitano di Vascello (MD) Armando ROSSITTO.



Fig. 1 – Al centro il C.V. (MD) Lonetti, alla sua destra il C.V. (MD) Rossitto, alla sinistra il C.V. (MD) Bassano.



## Corpo Sanitario dell'Esercito

### Promozioni

*da Colonnello me.*

*a Maggior Generale me.*

anzianità 7 Maggio 1994

TANCREDI Pietro

*da Tenente Colonnello me.*

*a Colonnello me.*

anzianità 1° Gennaio 1994

RISO Raffaele

VALENTINO Samuele

URSO Giuseppe

BASILE Luigi

ORSINI Francesco

D'AMATO Angelo

D'AMBROSIO Luciano

KIEFFER Emilio

*da Maggiore me.*

*a Tenente Colonnello me.*

anzianità 27 Maggio 1994

BOSCO Pasquale

BECCA Alberto

SEDRAN Luigino

COLAGROSSO Beniamino

DE LUARI Stanislao

CECCARELLI Paris

GULLÀ Saverio

MENEGHINI Roberto

ZITO Roberto

PILATO Bruno

PAOLINI Paolo

*da Maggiore me. (RE)*

*a Tenente Colonnello me. (RE)*

DE MASSIMI Massimo 20 Luglio 1994

SALERNO Enrico 11 Giugno 1994

FALCONI Giuseppe 11 Giugno 1994

VACCARO Valerio 3 Luglio 1994

*da Tenente me.*

*a Capitano me.*

anzianità 22 Giugno 1994

VERGNI Mirko

MUSELLA Giovanni

LANNI Giuseppe

MARCON Maurizio

DIOGUARDI Antonio

CIANCETTA Cesarino

GAETA Francesco

BELTRAMI Giovanni

### Nuovi incarichi

Col.me. KIEFFER Emilio

da Osp. Mil. Med. Legale Verona

a Osp. Mil. Med. Legale Udine quale Direttore:

decorrenza 10 Ottobre 1994

## Corpo Sanitario Aeronautico

*da Tenente Colonnello CSA*

*a Colonnello CSA*

anzianità 1° Gennaio 1994

ANTONELLI Gianpaolo

MONTANINI Giacomo

*da Maggiore CSA*

*a Tenente Colonnello CSA*

anzianità 1° Maggio 1994

BRAMATI Marco

*da Capitano CSA*

*a Maggiore CSA*

anzianità 31 Dicembre 1986

BOLOGNA Paolo

*da Capitano CSA*

*a Maggiore CSA*

anzianità 1° Gennaio 1994

LA GIOIA Vincenzo Francesco Pio

LEONE Paolo

NISINI Roberto

CALTAVITURO Gaetano

BISELLI Roberto

DI SARNO Domenico

FRANCO Alfredo

DE MARCO Cesare

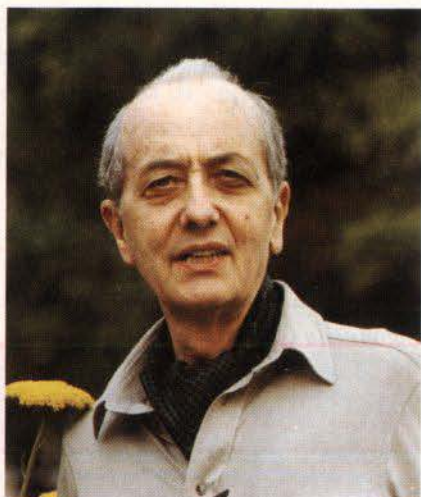
BENASSI Giorgio

ERRATA CORRIGE: Il resoconto sulla Cerimonia di inaugurazione dell'anno accademico 1993-1994 della Scuola Militare di Sanità Aeronautica, a pag 395 del n. 3/1994 del Giornale di Medicina Militare, contiene un'imprecisione e pertanto va letto, al penultimo capo-verso:

"Hanno preceduto la prolusione gli interventi del Direttore della S.M.S.A. Magg. Gen. CSA Manlio Carboni e dell'Incaricato delle Funzioni di Capo del Corpo Sanitario Aeronautico, Magg. Gen. CSA Antonio Tricarico".



## Ricordo del Prof. LUIGI GALLONE EMERITO DI CHIRURGIA DELL'UNIVERSITÀ DI MILANO, NEL PRIMO ANNIVERSARIO DELLA MORTE



Il 28 Settembre 1993 si spegneva a Milano il prof. Luigi Gallone, il cui nome va iscritto tra quelli dei grandi maestri della chirurgia milanese ed italiana.

Se ne è andato dopo aver prodigato la propria esistenza in favore dell'umanità, forse con due soli rimpianti: Selene, la moglie adorata, ed il manuale di Patologia Chirurgica al quale stava lavorando per la sua "settima" edizione.

La notizia della sua morte produceva in me profondo cordoglio e commozione fino alle lacrime.

Con la sua scomparsa mi accorsi che io avevo perduto un sincero, prezioso amico cui volevo bene e la chirurgia italiana un insigne maestro.

Tutte le strade della chirurgia gli erano familiari: sapeva tutto e tutto diceva con inimitabile esposizione.

Il Gallone fu una particolare figura di chirurgo. In una intervista apparsa su "Tempo Medico", quando era clinico chirurgo a Siena, disse che, quando il chirurgo non ha una maturità biologica e considera i problemi clinici secondo una prospettiva tecnica, fa regredire la sua professione a una dimensione artigianale.

Le sue pubblicazioni si distinguono per lo spirito originale di ricerca, l'acume della critica e la bellezza

della forma letteraria. Intere generazioni mediche hanno acquisito le nozioni di chirurgia sui suoi testi, divenuti dei classici.

Ricordare il Prof. Gallone non mi è stato facile. Avrei dovuto, quale modesto medico generico, lasciare ad altri ben più qualificati di me di tratteggiarne la figura.

Mi ha spinto a farlo l'immutata devozione (trasformatasi con il tempo in venerazione) che ho sempre nutrito per lui per i segni indimenticabili di benevolenza e stima avuti nei miei riguardi.

Gli allievi che affollarono le aule dove insegnò e che da lui appresero l'essenza della chirurgia lo dovranno sinceramente rimpiangere.

Porgo ai figli, ed in particolare alla sua inseparabile consorte donna Selene, l'espressione della mia affettuosa partecipazione al loro grande dolore.

### *Curriculum vitae*

Nato a Milano il 3.12.1909 da madre irlandese poliglotta e da padre italiano, direttore d'orchestra.

La sua passione per la musica può ben pertanto dirsi "discesa per li rami".

Compì gli studi classici a Milano ed ivi proseguì quelli di medicina. Laureato nel 1933 a Milano.

La carriera fu brillante e rapida. Durante il decennio 1934-1945 fu assistente prima del Prof. Pepere e successivamente del Prof. Redaelli, maestro di anatomia patologica nell'Università di Milano. Nel successivo decennio (1945-1955) fu aiuto del Prof. Gian Maria Fasiani, direttore della Clinica Chirurgica di Milano.

Dal 1966 al 1967 fu prima direttore dell'Istituto di Patologia Chirurgica di Siena e poi di quello di Clinica Chirurgica della stessa università. Nel 1968 faceva ritorno nella sua "amata ed odiata Milano" chiamato con voti massimi a dirigere prima l'Istituto di Patologia Chirurgica e poi (dal 1971 al 1980) quello della 1ª Clinica Chirurgica.

Fu autore di prestigiose pubblicazioni fra cui un Trattato di Patologia Chirurgica, uno di Semeiotica e Metodologia chirurgica e uno di Fisiopatologia clinica.

**Gen.me. Emilio D'ALESSIO**





## GIORNALE DI MEDICINA MILITARE

Periodico bimestrale  
delle Forze Armate Italiane  
a cura della Direzione Generale  
della Sanità Militare

Anno 144° - n. 6  
Novembre-Dicembre 1994

### Direttore responsabile

Ten. Gen. C.S.A. Pasquale Collarile

### Vice direttori

Ten. Gen.me. Mario Di Martino  
Amm. Isp. (MD) Sergio Fontanesi  
Magg. Gen. C.S.A. Antonio Tricarico

### Consiglio di redazione

Ten. Gen. medico  
Domenico Mario Monaco  
(Redattore Capo)  
Magg. Gen.me. Claudio De Santis  
C.A. (MD) Cesare Musiari  
C.A. (MD) Vincenzo Martines  
Magg. Gen. C.S.A. Manlio Carboni  
Col. C.S.A. Ottavio Sarlo

### Capo Ufficio Redazione

Ten. Col.me. Aristide Maltecca

### Segreteria

Mar. Magg. Cesare Conforti  
Maria Chiara Rocchi  
Francesca Amato

### Direzione e Redazione

Via S. Stefano Rotondo, 4 - 00184 Roma  
Tel. 4735/7939  
Tel. int. Policlinico Mil. "Celio" n. 6317

### Amministrazione

Ufficio Amministrazioni Speciali  
del Ministero Difesa  
Via Marsala, 104 - 00185 Roma

### Stampa

Janusa Editrice - Roma  
Via Venezia, 18 - Tel. 486758 - 4824675

### Spedizione

in abbonamento postale  
50% Roma

Autorizzazione del Tribunale  
di Roma al n. 11687 del Registro  
della stampa il 27-7-67

Finito di stampare nel gennaio 1995

## SOMMARIO

<b>Martines V.:</b> <i>I raggi X compiono 100 anni.....</i>	Pag. 675
<b>Di Muzio L., Conga L., Fazio D.:</b> <i>Studio sul metabolismo e sul diformismo riproduttivo "Y" - - "M" del micete candida albicans con l'ausilio del colorante fluorescente arancio di acridina.</i>	" 687
<b>Mazzotta F., Di Pietro M., Balocchini E., Meli M., Paci P., Licciardello S., Mailli R., Salvucci D., Galanti C., Marchi M., Gruppo Collaborativo:</b> <i>Sieroprevalenza HIV in una popolazione sentinella di diciottenni maschi.....</i>	" 695
<b>Tripaldi F., Esposito A., Di Virgilio A.M., Molica C.:</b> <i>Sieroeptidemiologia dell'infezione da HCV in una popolazione maschile di donatori di sangue.....</i>	" 700
<b>Pastena L., Ceddia A., Mainardi G., Pisani A.:</b> <i>Alcoolismo e sindrome di Guillain-Barré - Un'ipotesi patogenetica.....</i>	" 703
<b>Monaco L.R., Perroni A., Pepe M.T.:</b> <i>Gravidanza ectopica cervicale: revisione della letteratura e descrizione di due casi clinici.....</i>	" 710
<b>Mori F., Venezia E., Gramazio M.:</b> <i>Sinostosi astragalo-calcarei mediali con associata sindrome del tunnel tarsale. Presentazione di due casi.....</i>	" 718
<b>Quagliara V., Depalo R.:</b> <i>L'uso delle suturatrici meccaniche per cute in chirurgia di guerra: l'esperienza in Somalia.....</i>	" 725
<b>Scotti di Uccio R., Russomanno M.R., Cassetta M.:</b> <i>I denti doppi (double teeth). Descrizione di tre casi clinici.....</i>	" 728
<b>Moscato S., Tilesi G.:</b> <i>Un raro caso di trauma sportivo.....</i>	" 735
<b>Olori L., Cannavale V., Cucuzza E.:</b> <i>Il trattamento dei metalli pesanti con tecniche biologiche avanzate per l'abbattimento di metalli pesanti.....</i>	" 738
<b>Testone G., Rumi A., Pasquali F., Pelissero D., Benedetti M.:</b> <i>Ruolo dell'endoscopia nello studio dello stomaco resecato per patologia benigna.....</i>	" 742
<b>Durno M., Ciuffo A., Campanini G., Iacconi P., Miccoli P.:</b> <i>La chirurgia laparoscopica: esperienza preliminare presso l'Ospedale principale M.M. di La Spezia.....</i>	" 753
<b>Battistini A., Santoro F., Caponera R., Pataia E., Condò F., De Masi E.:</b> <i>Introduzione alla verifica e revisione di qualità (VRQ) dell'assistenza sanitaria e delle cure mediche.....</i>	" 756



<b>Focosi F., Manganelli C., Moschettini R., Macchi A., Carboni A., Ignagni S.: Nuovi mezzi terapeutici nel trattamento della cheratocongiuntivite secca .....</b>	" 761
<b>Tommasino C., Cutrera E., Murru F., Franco A., Buonavolontà L.: Incidenza degli anticorpi anti fosfolipidi in varie patologie .....</b>	" 768
<b>Retico E., Nardi M., Fabrizi C., Ajello C.: La colecistectomia videolaparoscopica: nostra esperienza .....</b>	" 771
<b>De Santis C.: LA PENNA A ZONZO .....</b>	" 775
NOTIZIARIO DI ARTE E CULTURA (a cura di D.M. Monaco)	
<b>De Santis C.: Nefertari, Luce d'Egitto .....</b>	" 776
RECENSIONI DA RIVISTE E GIORNALI .....	" 781
SOMMARI DI RIVISTE MEDICO-MILITARI (a cura di D.M. Monaco) .....	" 784
NOTIZIARIO:	
Congressi .....	" 789
Notizie tecnico-scientifiche .....	" 797
Notizie militari .....	" 804
INDICE PER AUTORI ANNATA 1994 .....	" 805

#### AVVISO AGLI ABBONATI

Si pregano i gentili abbonati di rinnovare quanto prima possibile il loro abbonamento per il 1995: **servendosi, per i versamenti, del c.c.p. n. 00610014 intestato a MD - Ufficio Amministrazioni Speciali - Giornale di Medicina Militare, Via Marsala 104 - 00185 ROMA**: la Loro sollecitudine si risolverà in una migliore programmazione ed efficienza nei vari servizi del Giornale.

Si ringrazia

LA REDAZIONE

## I RAGGI X COMPIONO 100 ANNI

C. Amm. (MD) Vincenzo Martines

Gli avvenimenti e i personaggi che hanno segnato il progresso della civiltà umana costituiscono spesso argomento di celebrazioni adatte a richiamare alla memoria quanto sia stato arduo ed entusiasmante il cammino percorso ed a stimolare il nostro impegno esistenziale verso nuovi approdi.

Il 1995 sarà particolarmente importante perché

ricorre il centenario della scoperta dei raggi X ad opera del fisico tedesco Wilhelm Conrad Röntgen; la figura dell'illustre scienziato in tutto il mondo sarà oggetto di manifestazioni finalizzate ad esaltare l'enorme contributo di un risultato destinato a sviluppi eccezionali; era l'alba di una affascinante avventura tecnologica e di una rivoluzione medica!

Dalla lontana e memorabile notte dell'8 novembre 1895, quando nel laboratorio dell'Istituto di Fisica dell'Università di Würzburg, lo scienziato, con commosso stupore, si rese conto di aver dimostrato l'esi-



Fig. 1 – Ritratto di Wilhelm Conrad Röntgen (27 marzo 1845-10 febbraio 1923).



Fig. 2 – La prima radiografia della storia (1895): si tratta della mano della moglie di Röntgen, la signora Berta.





Fig. 3 – Manuale francese per personale addetto agli apparecchi radiologici.

stenza di un nuovo tipo di radiazioni elettromagnetiche, sono trascorsi tanti anni.

L'evoluzione tecnologica della primitiva apparecchiatura ed i campi di applicazione dei raggi X si sono in seguito moltiplicati raggiungendo traguardi allora inimmaginabili, e se oggi Röntgen potesse assistere ad un congresso radiologico rimarrebbe a dir poco meravigliato e felice di constatare quanta strada sia stata aperta alla scienza da coloro che hanno continuato la sua opera.

Non sempre il genio trova un consenso immediato, il riconoscimento spesso ha bisogno di tempi lunghi, di periodi di verifica, ma per Röntgen non fu così.

La sua scoperta era tanto meravigliosa in sé e tanto attuabile nella pratica immediata (la visualizzazione delle ossa della propria mano e di quella della moglie Berta (Fig. 2) dovette essere un momento fortemente emozionante) che l'assegnazione del premio Nobel venne pochi anni dopo a premiare la conclusione di un lungo e sofferto lavoro di ricerca.

La scoperta davvero rivoluzionaria fin dai primi

momenti fu utilizzata in particolare nel campo medico perché per la prima volta si poteva indagare l'interno del corpo umano senza la necessità di usare mezzi cruenti. Ne usufruirono le Sanità militari delle grandi potenze europee, in particolare la tedesca, la francese (Fig. 3) e quella inglese; e per citare solo quest'ultima ricorderemo come nella guerra in Sudan (1896-1898) venne installato in un ospedale da campo un apparecchio radiografico a cui un ufficiale medico, il maggiore Batterby, fece spesso ricorso con ottimi risultati, malgrado la temperatura molto elevata del luogo e la rudimentalità dello strumento (si pensi che gli accumulatori venivano ricaricati da una dinamo azionata da un tandem!).

Anche la Sanità Militare italiana avvertì la necessità di acquisire rapidamente le nuove apparecchiature per i propri Ospedali militari, poiché tra l'altro in quel tempo si trovava impegnata nelle guerre coloniali e i sanitari militari dovevano confrontarsi quotidianamente con i gravi problemi connessi alle complicanze delle ferite da arma da fuoco (Fig. 4).

Il *debutto* della nostra radiologia militare porta la data del maggio 1896, allorquando, nell'Ospedale dell'Esercito della Trinità a Napoli, furono eseguiti degli interventi di estrazione di proiettili ritenuti negli arti su due militari feriti nella campagna d'Abissinia.

Il chirurgo, tenente colonnello medico Giuseppe Alvaro (Fig. 5), prima localizzò i corpi estranei e poi li estrasse agevolmente (1).

Sul "*Giornale di Medicina Militare*" del 1896 è riportata una conferenza tenuta dal Col. Alvaro (che era anche direttore dell'Ospedale) sui "vantaggi pratici della scoperta di Röntgen in chirurgia"; in essa sono descritti i casi clinici di cui abbiamo parlato e riteniamo opportuno trascriverne alcune frasi: "...i risultati che io qui vi presento mi autorizzano a positivamente affermare che le ombre fotografiche

(1) Alvaro Giuseppe, generale medico, (nato a Giffone – Reggio Calabria – nel 1844 e morto a Roma nel 1914) partecipò alla campagna del 1866 e resse col grado di Ten. Colonnello medico la carica di Direttore dell'Ospedale Militare della Trinità di Napoli e poi col grado di Colonnello medico (1898-1906) la carica di Direttore di Sanità del VII Corpo d'Armata e quella di Ispettore di Sanità. Collocato in posizione ausiliaria nel 1906, raggiunse nel 1910 il grado di Maggior Generale medico nella riserva.



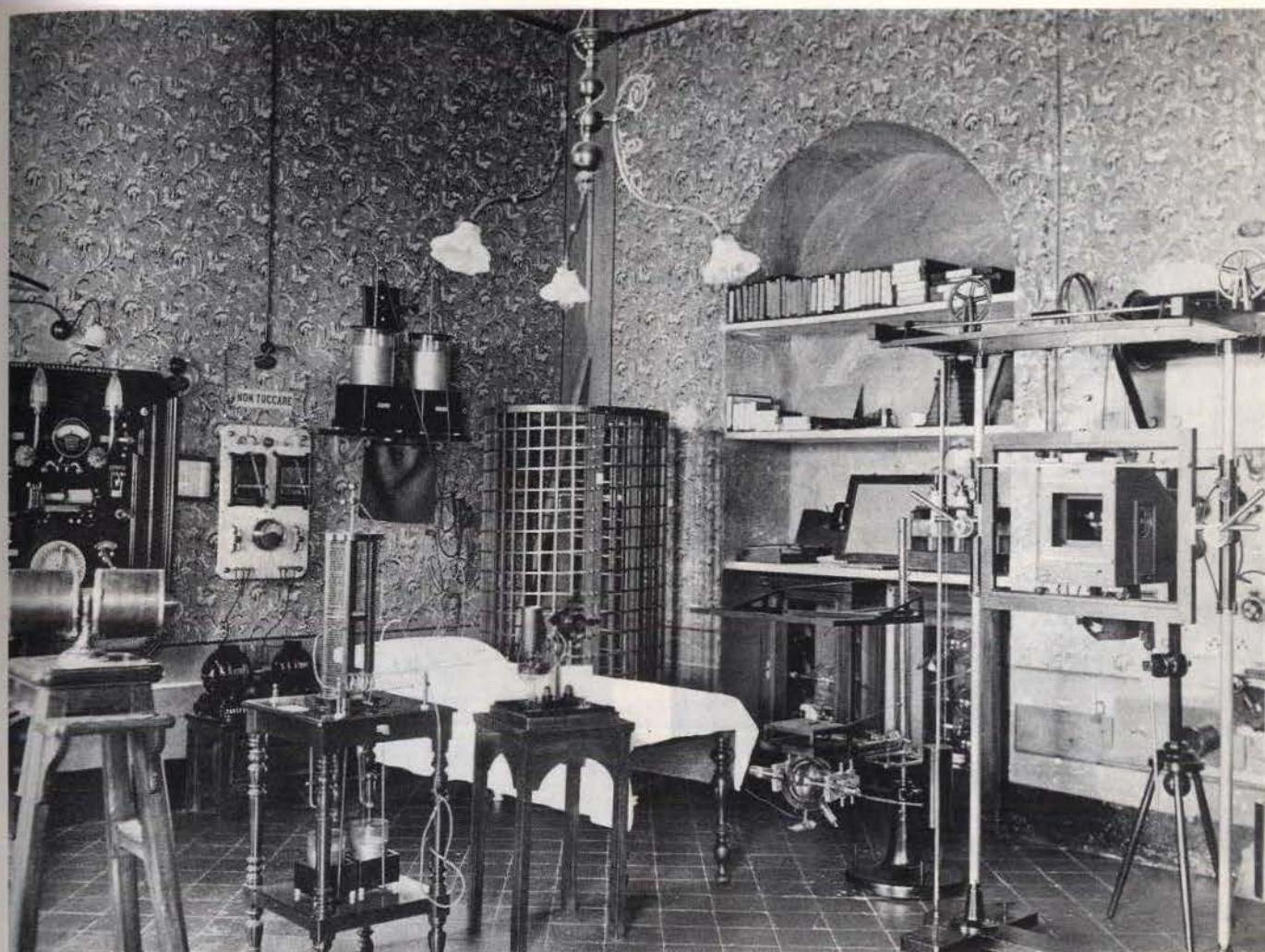


Fig. 4 – Sala raggi dell'Ospedale Principale della Marina Militare di La Spezia ai primi del 1900.

che si ottengono con i raggi di Röntgen riescono di validissimo aiuto al chirurgo, in molte ricerche, specialmente quando trattasi di determinare la posizione di un corpo estraneo, nonché di fare una diagnosi sopra malattie delle ossa, di giudicare della forma di una frattura... Ora, mentre il mondo scientifico lavorava attorno all'immortale scoperta, giunsero tra noi i feriti della guerra d'Africa... Fra i tanti martiri del dovere, del sacro amor di patria e dell'onore della bandiera, giunsero a noi feriti con proiettili nelle loro carni... per i quali la sintomatologia clinica da secoli studiata non poteva con esattezza determinare il sito dove conveniva rintracciarli per estrarli. Chiedemmo a soccorso delle nostre forze la nuova scoperta ed essa ci fu larga di aiuto nella determinazione diagnostica, precisando con esattezza matematica il sito dove

trovavasi annidato il corpo estraneo; ed io qui presento le negative fotografiche ottenute, assieme ai proiettili rintracciati... (Fig. 6). Nella prima negativa si vede un'ombra chiara di forma olivare che per l'assie e per la dimensione rappresenta un proiettile... sulla lastra si vede la fotografia di un braccio, con l'omero ben delineato nella parte sana, mentre nella parte fratturata appare manifestamente un callo osseo. Marcate del pari si vedono le parti molli, ed in mezzo ad esse la macchia del corpo estraneo figura bellissima... L'estrazione del proiettile non presentò nessunissima difficoltà; con semplice incisione si giunse sul fascio nerveo-vascolare, si spostò alquanto in avanti ed in fuori e si arrivò sul corpo estraneo. Il proiettile rinvenuto apparteneva a fucile Vetterli ed a cartuccia caricata con balistite...".





Fig. 5 – Il Generale medico Giuseppe Alvaro.

Il soldato operato, M.A. del 2° battaglione bersaglieri d'Africa, aveva preso parte al combattimento di Mai-Maret il 25 febbraio contro le bande ribelli di Ras Sabat, era stato rimpatriato col piroscafo Sumatra e ricoverato all'Ospedale Militare il 23 marzo.

Ben presto gli apparecchi radiografici fecero la loro comparsa anche sulle navi ospedale, i primi furono installati sulla *Relief*, sulla *Solace* e sulla *Bay State* (Fig. 7), unità utilizzate dagli Stati Uniti nel 1898, quando aiutarono gli insorti cubani contro la Spagna; mentre la nostra Marina provvide a dotare di apparecchi radiografici (Ditta Magini) le navi ospedale "Re d'Italia" e "Regina d'Italia" impiegate nella guerra italo-turca del 1911-12.

Già negli anni antecedenti la prima guerra mondiale era maturato il principio di portare in prossimità del fronte un soccorso sanitario qualificato in



Fig. 6 – Radiogramma del lavoro del Ten. Col. medico Alvaro (1896): è visibile il proiettile ritenuto nelle parti molli tra radio e ulna.

quest'ottica anche il R. Ministero della Guerra provvide a distribuire largamente al corpo sanitario apparecchi radiografici trasportabili, montati su autocarri o sommessi, con funzionamento a mano, ideati dal gen. medico Luigi Ferrero di Cavallerleone; sulle navi ospedale furono utilizzati oltre ai Magini anche apparecchi Siemens, che erano più costosi ma avevano maggiore potenzialità e consentivano tempi di esposizione più brevi; tale requisito era essenziale per una resa corretta e nitida delle immagini, in particolare per le unità navali sottoposte agli inevitabili movimenti di rollio e beccheggio.

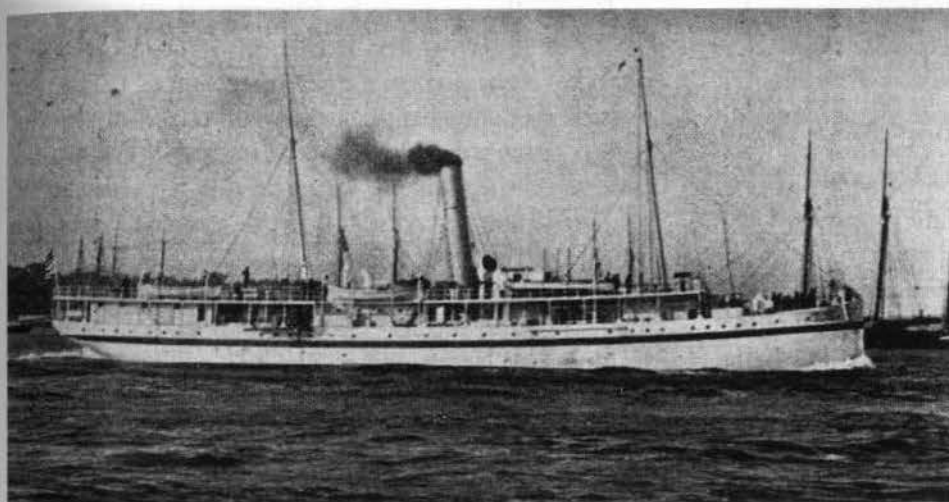


Fig. 7 – “BAY STATE”: nave-ospedale allestita dall'Associazione dei Volontari del Massachussets (guerra ispano-americana).

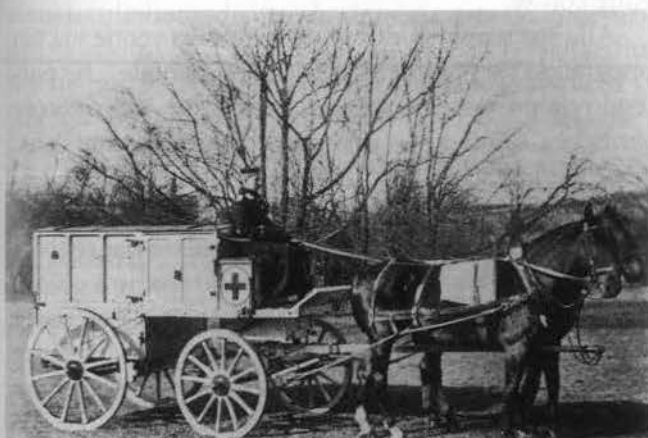


Fig. 8 – Vettura Röntgen da campagna dell'Esercito tedesco (1910 c.).

A confermare la grande utilità che le apparecchiature radiologiche ebbero nella Grande Guerra, valgono le considerazioni che l'Accademia Prussiana inviava a Röntgen in occasione del cinquantesimo anniversario del suo dottorato: “...la Sua scoperta ha aperto una nuova era della nostra scienza, ma il significato pratico dei nuovi raggi si è rilevato in modo sorprendente durante la guerra mondiale. Si può dire con certezza che i risultati delle Sue ricerche scientifiche hanno salvato la vita o conservato gli arti a centinaia di soldati feriti... per questo Lei è venerato non solo come l'immortale maestro della scienza fisica, ma anche come il benefattore di tutta l'umanità”.

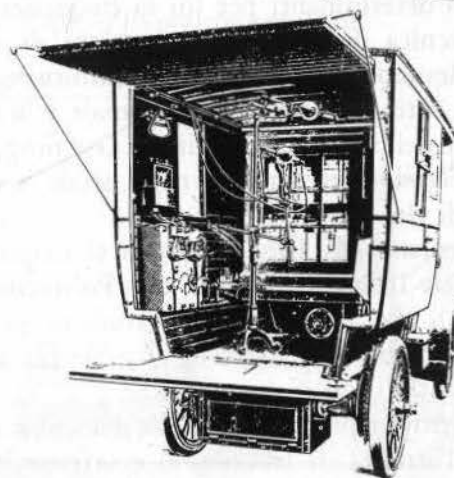
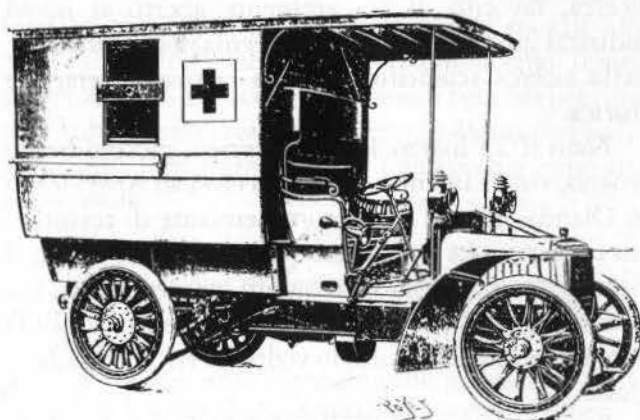


Fig. 9 – (In alto) Autovettura radiologica su telaio Panhard e Levassor 10 CV tipo 1904. (In basso) Veduta posteriore della vettura aperta, materiale radiologico; un alternatore bi-polare fornisce 24 A. a 110 V. azionato dal motore della vettura quando il suo sistema di propulsione è disinnestato.



Questi brevi appunti illustrano solo un aspetto dei campi di utilizzazione della scoperta dei raggi X e precisamente quello militare, in cui i servizi radiologici hanno sempre goduto di grande considerazione e di un ruolo centrale; da sempre i vertici sanitari militari hanno dedicato particolare attenzione alla formazione degli specialisti radiologi e dei tecnici e curato l'aggiornamento tecnologico di questi reparti.

Per citare solo un esempio: sono di prossima installazione due apparecchi per Tomografia Assiale Computerizzata presso gli Ospedali Principali della Marina Militare di Taranto e di La Spezia.

È interessante a questo punto ripercorrere a ritroso i tempi per ritrovare la figura di Röntgen, rivivere i momenti più significativi della sua straordinaria esistenza, scoprirne il carattere e le qualità intrinseche che lo hanno portato a dedicarsi interamente alla ricerca, favorito da un ambiente aperto ai nuovi indirizzi positivistici nella speculazione filosofica, nella ricerca scientifica e nella critica letteraria e storica.

Nato il 23 marzo 1845 a Lennep, piccolo borgo renano, visse l'infanzia e l'adolescenza ad Aperlidoorn in Olanda, dove il padre commerciante di tessuti si era trasferito. Le notizie su quel periodo ci danno il ritratto di uno scolaro irrequieto, apprezzato sì, ma non senza qualche riserva nel rendimento; e per la verità neppure in seguito lo vedremo tra i primi della classe.

Furono determinanti per lui la frequenza della Scuola Tecnica di Utrecht, i cui piani di studio comprendevano matematica, fisica, chimica e scienze applicate, tutte materie a lui congeniali, e la figura dominante del professore di chimica Gunning, maestro di metodologia rigorosa negli studi teorici e pratici e di vita.

Nel gennaio del 1865 Röntgen si iscrisse alla Mechanisch-Technische Schule del Politecnico di Zurigo (1), che accettava anche studenti privi di diploma di maturità rilasciati da un ginnasio, purché fossero dotati di specifiche referenze.

Egli si trovò a proprio agio nelle discipline tecniche e nell'attività di laboratorio e ottenne ottimi risultati specialmente in matematica e calcolo e negli studi teorici delle macchine.

---

(1) Istituto strutturato in funzione delle nuove prospettive che il crescente sviluppo industriale e l'evoluzione tecnologica offrivano alla classe dirigente.

Fu quello un periodo felice per il giovane: per l'esito degli esami finali nel luglio del 1868, con i quali fu licenziato "ingegnere meccanico" (2), per la possibilità di fare lunghe passeggiate nei dintorni del lago (Zürichsee) e delle splendide montagne (unica evasione che si concesse in tutta la sua vita di studioso), per l'incontro con l'amore: la giovane Berta che sposerà alcuni anni dopo.

Abilitato alla professione col diploma del Politecnico, per poter intraprendere la carriera di ricercatore si iscrisse all'Università di Zurigo e si laureò in fisica sostenendo una tesi sullo "studio dei gas" (3).

Il 1870 fu un anno di svolta per Röntgen. Il prof. Auguste Kundt, in cerca di assistenti per impiantare un laboratorio di fisica sperimentale a Würzburg, (in vetusti locali dell'Università ricavati in un ex convento di monache cistercensi), notò le sue capacità e lo volle con sé.

Alla sua scuola il giovane neolaureato venne via via imparando i segreti del metodo sperimentale, che partendo da un'ipotesi scientifica procedeva con rigorose verifiche ("Ogni esperimento va ripetuto 8 volte!").

Se l'ingresso nel settore delle pubblicazioni scientifiche era agevolato dalla originalità dei suoi lavori, la carriera di ricercatore gli era ostacolata dai regolamenti universitari i quali non davano spazio a coloro che provenivano dagli studi tecnologici. Per poter comprendere questo divieto occorre tener presente che per secoli la ricerca scientifica era stata confinata ai margini delle facoltà filosofiche e che solo dalla prima metà dell'800 si era venuto affermando un processo di emancipazione e di separazione delle discipline; via via le scienze naturali si staccarono dal tronco della *Naturphilosophie* ed assunsero l'importanza di scienze sperimentalmente valide: chimica, fisica, fisiologia, sottratte alla critica filosofica ed alle influenze culturali, si legarono sempre più alla tecnica e alla pratica ed il laboratorio divenne il punto focale della ricerca. Così mentre a Leverkusen nasceva

---

(2) "Molto interessato alle discipline teoriche meno ai problemi costruttivi". Questo il giudizio della Commissione che fa intravedere la propensione del giovane per la ricerca pura.

(3) "È un lavoro in parte originale, scientificamente eseguito e portatore di risultati interessanti; esso offre più che sufficiente dimostrazione di profonda conoscenza e di capacità di ricerca indipendente nel campo della fisica matematica" (dal giudizio della Commissione).

la grande industria chimica con la Bayer, nell'Università di Tubinga veniva costituita nel 1863 la cattedra di Chimica e fu il primo nucleo della facoltà di scienze naturali.

Nel 1872 l'Università di Strasburgo ebbe la facoltà di Scienze accanto a quelle di Filosofia, Medicina, Giurisprudenza e Teologia Evangelica. Di questa mutazione che da culturale diventava istituzionale furono fruitori i giovani ricercatori desiderosi di inserirsi nei ruoli universitari: infatti per la loro competenza scientifica potevano consegnare l'*habilitation* o diventare *privatdozent* cioè libero docente con corsi retribuiti direttamente dagli studenti iscritti.

Seguiamo l'iter professionale di Röntgen. Seguendo il prof. Kundt si trasferì a Strasburgo (1) col ruolo di assistente ed in quell'Università poté lavorare con piena soddisfazione svolgendo esercitazioni agli studenti, collaborando in aula alla didattica del maestro, applicandosi ad un'attività di ricerca gratificante anche perché Kundt aveva abbandonato del tutto la gelosia per la quale impediva l'uso delle apparecchiature del laboratorio in sua assenza.

In un clima così favorevole pubblicò numerosi lavori scientifici (2) di notevole rilevanza tanto che il 13 marzo del 1874 venne nominato *Privatdozent fur Phisic*.

Per favorirne al massimo la carriera Kundt lo convinse ad accettare la cattedra di Matematica e Fisica all'Istituto Superiore di Agricoltura ad Hohenheim che gli avrebbe consentito l'esperienza di un lavoro autonomo e sarebbe stato un trampolino di lancio per il futuro.

Ma la permanenza ad Hohenheim fu breve, un solo anno; nel 1876 fu nominato *Ausserordentlicher Professor* (Professore straordinario) di Fisica Teorica a Strasburgo presso la Kaiser Wilhelm Universität e fu un ritorno prestigioso che lo rese felice anche per i positivi riflessi sulla vita familiare accanto a Berta che godeva della sistemazione in una casa comoda, situata nella piazza più bella della città, la Gutenbergplatz.

Trovò l'Università ampliata, con docenti di chiara

fama (3) e nelle facoltà scientifiche un'apertura ai nuovi indirizzi speculativi, per cui superato il concetto di Newton del "mondo come un orologio" si era affermato il principio di Darwin "del processo evolutivo della natura".

I corsi di studio che Röntgen svolse riguardarono: "la teoria della luce", "la teoria della forza elettromotrice", l'elettrodinamica e magnetismo", "la teoria del calore", "la teoria cinetica dei gas".

Il 1° aprile 1879, a soli 34 anni, gli venne offerta la cattedra di Fisica Sperimentale a Giessen, come professore ordinario.

Nonostante fosse un Istituto con strutture antiquate, il governo granducale dell'Assia aveva previsto notevoli stanziamenti (4) e Röntgen riuscì ad acquisire nuove e moderne apparecchiature tra cui una grande dinamo con motore a gas della Siemens. A Giessen partecipò intensamente con la moglie alla vita di società: ricevevano e ricambiavano inviti, presenziavano a concerti, riunioni di beneficenza; una sola nube in tanta serenità: la moglie Berta non potrà avere figli probabilmente per una vecchia annessite tubercolare.

(3) Nella facoltà di Medicina figurano nomi famosi: Wilhelm Waldeyer, Adolf Kusmaul, Friedrich Recklinghausen.

(4) È un momento come abbiamo già visto in cui le discipline scientifiche godono di un ruolo importante a scapito di quelle filosofiche e storiche.

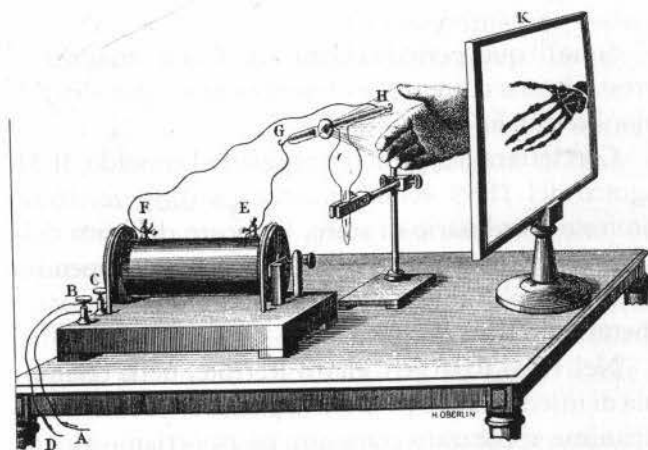


Fig. 10—Schema illustrativo dell'esperimento di Röntgen (1896).

(1) Dopo l'annessione dell'Alsazia alla Germania, Bismark aveva dato grande impulso alla economia locale, alle opere pubbliche ed all'Università, generosamente sovvenzionata.

(2) Tra i tanti citiamo: "Determinazione del rapporto dei calori specifici a pressione costante in alcuni gas" e "Calorimetria delle radiazioni solari".



# Sitzungs-Berichte

der  
**Physikalisch-medicinischen Gesellschaft**  
zu  
**WÜRZBURG.**

Jahrgang 1895.	Der Abonnementspreis pro Jahrgang beträgt M 4.—. Die Nummern werden einzeln nicht abgegeben. Größere Beiträge erscheinen in Sonderdrucken.	No. 9.
-------------------	--	--------

Verlag der Stahel'schen k. Hof- und Universitäts-Buch- und Kunsthandlung in Würzburg.

Inhalt. Konrad Rieger: Demonstration des sogenannten „Vogelkopfnaben“  
Dóboz Janos aus Baittonya in Ungarn (Fortsetzung), pag. 129. —  
W. C. Röntgen: Ueber eine neue Art von Strahlen, pag. 132. —

Am 28. Dezember wurde als Beitrag eingereicht:

## W. C. Röntgen: Ueber eine neue Art von Strahlen.

(Vorläufige Mittheilung.)

1. Lässt man durch eine Hittorf'sche Vacuumröhre, oder einen genügend evacuirten Lenard'schen, Crookes'schen oder ähnlichen Apparat die Entladungen eines grösseren Ruhmkorff's gehen und bedeckt die Röhre mit einem ziemlich eng anliegenden Mantel aus dünnem, schwarzem Carton, so sieht man in dem vollständig verdunkelten Zimmer einen in die Nähe des Apparates gebrachten, mit Bariumplatincyankür angestrichenen Papierschirm bei jeder Entladung hell aufleuchten, fluoresciren, gleichgültig ob die angestrichene oder die andere Seite des Schirmes dem Entladungsapparat zugewendet ist. Die Fluorescenz ist noch in 2 m Entfernung vom Apparat bemerkbar.

Man überzeugt sich leicht, dass die Ursache der Fluorescenz vom Entladungsapparat und von keiner anderen Stelle der Leitung ausgeht.

2. Das an dieser Erscheinung zunächst Auffallende ist, dass durch die schwarze Cartenhülle, welche keine sichtbaren oder ultravioletten Strahlen des Sonnen- oder des elektrischen Bogenlichtes durchlässt, ein Agens hindurchgeht, das im Stande ist, lebhaftes Fluorescenz zu erzeugen, und man wird deshalb wohl

Fig. 11 – Prima pagina della comunicazione di W. Röntgen sulla scoperta dei raggi X (Museo Röntgen-Lenep).

Sono di quel periodo i lavori sui “Campi magnetici creati da una corrente” e “Interazioni tra gas e radiazioni termiche”.

Con lettera del principe reggente Leopoldo, il 31 agosto del 1889 venne chiamato a dirigere, come professore ordinario di stato, l'Istituto di Fisica dell'Università di Würzburg con un allettante stipendio netto annuo di 6.000 marchi ed un grande appartamento in affitto gratuito.

Nel 1894 Röntgen, eletto Rettore, nella cerimonia di insediamento pronunciò parole che suscitarono unanime apprezzato consenso; ne riportiamo alcune frasi:

...L'università è la culla della ricerca scientifica e dell'educazione morale; è il luogo dove coltivare gli ideali,

sia da parte degli studenti che da parte dei professori. La sua importanza sotto questo aspetto è molto più grande del suo valore pratico; per questa ragione bisognerebbe far di tutto, nell'assegnare i posti vacanti, per scegliere uomini che si distinguano come ricercatori e promotori della scienza, non solo come insegnanti...

...la logica della ricerca sperimentale è per sé altamente educativa; ben più che la retorica assisa moraleggiante in cattedra e travestita da logica astratta...

...quel che si richiede è l'orgoglio della propria professione, non l'arroganza o la presunzione accademica, che nascono da un distorto concetto di sé stessi piuttosto che da un vitale attaccamento a una professione che dà molte soddisfazioni, ma che esige molti doveri. Tutta la nostra ambizione dovrebbe stare nella realizzazione dei nostri doveri verso gli altri, come verso noi stessi. Solo allora l'università sarà stimata, solo allora saremo degni della nostra professione, solo allora ci sarà conservato questo prezioso, insostituibile dono”.

Ma il 1894 è anche l'anno che vede Röntgen orientare le sue ricerche sulle scariche elettriche in tubi a vuoto spinto (1).

Passerà più di un anno prima di arrivare alla celebre scoperta che lo scienziato stesso descrisse nella famosa comunicazione:

Se si fa passare attraverso un tubo vuoto di Hittorf, oppure attraverso un tubo di Lenard o di Crookes od altro simile apparecchio sufficientemente evacuato, la scarica di un grosso rocchetto di Ruhmkorff e si ricopre strettamente il tubo con un mantello di sottile cartone nero, allora si vede che nella stanza completamente oscura ad ogni scarica elettrica si illumina di luce fluorescente uno schermo di carta spalmato al platinocianuro di bario...

Il fatto più sorprendente in tale fenomeno è questo: che cioè attraverso l'involucro di cartone nero, il quale non lascia

(1) Da pochi anni era stato possibile realizzare tubi a vuoto spinto; nel 1886 William Crookes aveva costruito delle ampole a forma di pera dove c'era un catodo concavo (simile ad uno specchio ustorio) che faceva convergere i raggi (elettroni) in un punto su di un vetro (che colpito fondeva) o su una foglia di platino (che diventava di colore rosso vivo); Lenard (allievo di Hertz) aveva sostituito il vetro e il platino con una foglia di alluminio. Crookes a proposito dei tubi a gas rarefatto aveva detto: “tali tubi rivelano alla scienza un mondo nuovo, in cui la materia esiste in un quarto stato...”. I tubi di Hittorf (quelli su cui fece i suoi esperimenti Röntgen) avevano forma sferica e catodo piatto.



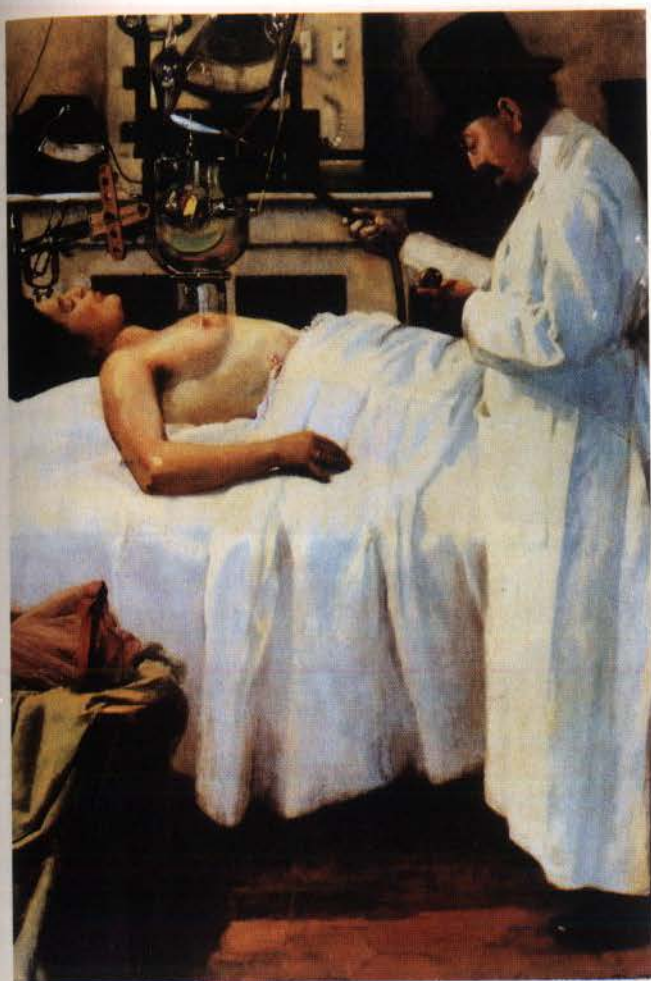


Fig. 12 – Trattamento radiologico di un carcinoma della mammella nel 1909 (autoritratto del Dr. Chicotot).



Fig. 13 – Unità radiologica mobile della Direzione di Sanità della Marina Militare di Taranto.

*passare alcun raggio visibile né alcun raggio ultravioletto del sole o di una lampada ad arco, passa invece un agente che è in grado di produrre una vivace fluorescenza; il primo studio da farsi sarà quindi quello di esaminare se esistono altri corpi che posseggono tale proprietà. Si trova ben presto che tutti i corpi sono attraversati da quell'agente, ma in misura molto diversa....*

e fra gli esempi da lui citati, il più emozionante è che: "se si tiene la mano tra l'apparecchio di scarica e lo schermo si vedono le ossa della mano stessa" (Fig. 10). Prosegue poi con alcune considerazioni sulle ipotesi della natura dei nuovi raggi.

La comunicazione della scoperta di un nuovo tipo di raggi che Röntgen fece presso la società Fisico-Medica di Zurzurg il 28 dicembre del 1895 (Fig. 11), fu accolta con un entusiasmo che ben possiamo immaginare e che il presidente della Società Lehmann ha descritto in modo umanissimo:

*"...Raccolti intorno ai nostri bicchieri di birra, i più entusiasti si abbandonarono ad ogni sorta di ardite supposizioni: ma per quanto si pensasse e si fantasticasse, le più alate aspettative furono, in seguito, di gran lunga inferiori ai fatti; perché non un metodo, ma tutta una scienza si è sviluppata dalla scoperta del Maestro, una scienza che ha le sue radici nella chimica, nella fisica, nella biologia, nella medicina vuoi come mezzo diagnostico, vuoi come mezzo curativo, epperò di somma importanza teorica e pratica".*

La stampa riprese subito e diffuse in tutto il mondo la notizia della scoperta. Röntgen venne mandato dal Kaiser a Berlino perché tenesse una conferenza ed una dimostrazione pratica. Da tutto il mondo scientifico gli giunsero congratulazioni ed apprezzamenti; in Italia due fisici pisani, Garbasso e Battelli, gli comunicarono di aver riprodotto l'esperimento presso il loro Istituto di Fisica e di avere ottenuto "immagini molto belle di scheletri".

Ma ciò che commosse profondamente lo scienziato fu la lettera inviatagli dal suo vecchio docente di chimica Gunning:

*"Vi sono raggi X anche nel cuore umano, che mantengono sempre in luce ciò che il tempo e lo spazio tentano di oscurare. Lei ed i suoi cari genitori vivete sempre nel nostro ricordo... possa ciò che lei regala al mondo anche aiutare in senso ideale il benessere dell'umanità".*

Röntgen riceverà a Stoccolma il 10 dicembre del 1901, alla presenza del Principe ereditario Gustavo di Svezia, il premio Nobel per la Fisica.

Continuerà la sua attività di scienziato fino alla





Fig. 14 – Complesso schermografico autotrasportato donato nel 1963 dalla Marina Militare all'Esercito Somalo.

morte, avvenuta a Monaco di Baviera il 10 febbraio del 1923.

Le applicazioni dei raggi X in campo medico, inizialmente limitate alle indagini sulle ossa ed alla localizzazione dei corpi estranei, si ampliarono rapidamente, tanto che già nel 1896 potevano essere studiati i polmoni ed il cuore e nel 1904, con l'introduzione del pasto di bario, il tubo digerente; via via si perfezionarono le tecniche e gli apparecchi (stratigrafia ed amplificatore di brillantezza, per citarne solo alcuni) fino alla realizzazione della Tomografia Assiale Computerizzata (1972).

L'osservazione di soggetti che dopo ripetuti esami radiografici presentavano alterazioni a carico della cute ed in particolare caduta dei peli, segnò una ulteriore tappa evolutiva nell'utilizzazione dei raggi X nella terapia di alcune malattie in particolare quelle

oncologiche (Fig. 12): la radioterapia divenne disciplina esatta con l'introduzione dei dosimetri ideati nel 1902 da Holzknecht.

Vennero studiati i possibili danni derivanti dall'utilizzazione dei raggi X e nasceva una nuova scienza, la Radiobiologia, che ha consentito di conoscere nel loro intimo meccanismo le interazioni dei raggi X con la materia.

La politica sanitaria delle Forze Armate ha sempre curato attentamente i problemi della medicina preventiva, articolata in diversi settori; fra questi l'accertamento delle malattie polmonari che si è avvalsa dell'esame schermografico, attuato all'atto del reclutamento presso i Gruppi di Selezione Attitudinale e del congedo presso i Reparti radiologici degli Ospedali Militari o, per indagini di gruppo da praticare a personale militare, attraverso speciali veicoli su cui



erano montati gli apparecchi radiologici per raggiungere Comandi ed Enti distaccati o Unità Navali. Si riporta alla Fig. 13 l'immagine di una Unità radiologica mobile della Direzione di Sanità della Marina Militare di Taranto ed alla Fig. 14 un complesso schermografico autotrasportato donato nel 1963 dalla nostra Marina Militare all'Esercito Somalo. Tale metodica fu utilizzata fino agli anni ottanta e poi progressivamente sostituita con moderne apparecchiature chest-changer, molto sicure dal punto di vista protezionistico.

Oggi le schermature degli apparecchi radiologici, la particolare sensibilità delle pellicole radiografiche e la conseguente minore esposizione e dose data al paziente, le rigide normative protezionistiche rendono assai trascurabili i possibili danni da radiazioni ionizzanti alle convenzionali esposizioni a fini diagnostici e non esistono a tutt'oggi lavori scientifici

che dimostrino un aumento di incidenza delle neoplasie nell'uomo.

Ma oltre che in campo medico le apparecchiature radiologiche sono utilizzate nei settori più svariati ad esempio in quello industriale per verificare minute fissurazioni nei metalli, in quello artistico (ad esempio specifiche indagini sui dipinti per evidenziarne restauri, la presenza di dipinti sottostanti, pentimenti dell'autore, dimostrazione delle tecniche ecc.), in paleontologia ed in paleopatologia, in particolare nello studio delle mummie (Figg. 15, 16, 17 e 18).

Nell'utilizzazione a scopo medico dei raggi X in un primo momento si ritenne dai più che l'esplorazione radiologica dipendesse dall'abilità tecnica del-



Fig. 15 – Raffaello, Madonna del Granduca: XVI secolo; Galleria Palatina – Firenze.



Fig. 16 – Raffaello, Madonna del Granduca: radiografia. La radiografia mette in evidenza un'architettura circostante che poi venne ricoperta con un fondo scuro; forse un pentimento nella stesura degli occhi della Madonna, primitivamente più aperti. L'immagine bianca sull'occhio della Madonna è dovuta al timbro di ceramica sul retro della tavola. (Da Arturo Gilardoni: X – Rays in Art).





Fig. 17 – Rembrandt: Autoritratto – XVII secolo.

l'operatore considerato alla stregua di un "fotografo"; poi il concetto venne chiarito, esistevano due momenti: quello tecnico, ovviamente indispensabile per il risultato dell'indagine, centrato sulla manualità, la pratica e la diligenza e uno di metodo che necessita di una mentalità clinica, di un orientamento di pensiero.

Chi quotidianamente legge e referta i radiogrammi in ospedale o in uno studio radiologico ben conosce l'importanza dell'esame diretto del malato e l'esigenza di avere una informazione completa scritta od orale da parte dei colleghi sulle ipotesi diagnostiche.

L'accuratezza di un referto si giova grandemente di questo metodo e consente di ridurre sostanzialmente i margini di errore.

Viene alla mente il caso Garibaldi; l'eroe, ferito da ar-



Fig. 18 – Rembrandt: Autoritratto: radiografia. L'esame radiografico rivela un ritratto femminile sotto l'autoritratto.

ma da fuoco sull'Aspromonte, fu condotto al Varignano dove venne visitato da illustri clinici che espressero pareri diversi, alcuni ritenevano che la pallottola fosse rimasta nella caviglia, altri che fosse fuoriuscita. Furono tentate diverse terapie mediche (impacchi, antinfiammatori, salasso); si ipotizzò persino una amputazione della gamba.

La drammatica situazione venne infine risolta utilizzando un sondino inviato da Nelaton al professor Zannetti che permise la localizzazione della pallottola e la sua estrazione.

Röntgen, fotografo dell'invisibile, ha fatto all'umanità un grande dono.

Va a lui la nostra gratitudine perché, come avevano già affermato i suoi studenti di Würzburg, egli simboleggia la libertà della ricerca e del sapere.



OSPEDALE MILITARE "A. BUCCIANTE" DI CHIETI

Direttore: Ten.Col.me. D. FAZIO

LABORATORIO ANALISI

Capo reparto: Ten.Col.me. L. CONGA

SEZIONE BATTERIOLOGICA

Consulente Microbiologo: Dott. L. DI MUZIO

## STUDIO SUL METABOLISMO E SUL DIMORFISMO RIPRODUTTIVO "Y"===="M" DEL MICETE CANDIDA ALBICANS CON L'AUSILIO DEL COLORANTE FLUORESCENTE ARANCIO DI ACRIDINA

L. Di Muzio

L. Conga

D. Fazio

### GENERALITÀ

La fluorescenza è una proprietà caratteristica di alcune sostanze che sono in grado di assorbire, se eccitate, energia radiante di una determinata lunghezza d'onda e di riemetterla sotto forma di energia luminosa di lunghezza d'onda maggiore.

Quando una molecola assorbe un fotone di luce si ha il passaggio di un elettrone dallo stato fondamentale E1 ad un livello orbitale maggiore E2 che rappresenta lo stato eccitato, determinando una caratteristica banda di assorbimento. Il ritorno dell'elettrone nel suo stato fondamentale o di quiete (assestamento energetico) è accompagnato dall'emissione di un quanto di luce (fotone) con un'energia, però minore di quello che lo aveva eccitato per via di energie dissipate in conseguenza di urti inevitabili che avvengono tra molecole nello stato di eccitazione.

In questo modo si origina la fluorescenza in cui la radiazione emessa ha una frequenza minore di quella di eccitazione e quindi una lunghezza d'onda maggiore (3).

Esiste una "fluorescenza primaria" data da quelle sostanze che ne sono dotate naturalmente quando sono investite da un fascio di luce monocromatica, ed una "fluorescenza secondaria" quando è indotta da sostanze dette *Fluorocromi*: il processo è detto *Fluorocromatizzazione*. Sono fluorocromi alcuni coloranti quali l'*Auramina* (piocetamina gialla), la *Fluorescina* (resorcin-ftaleina da cui prendono origine numerosi derivati alogenati: eosina, eritrosina, etc.), la *primulina* (derivato del benzotiazolo), la *Coriofina*, la *Rodamina* ed infine l'*Arancio di Acridina*. Una caratteristica dei fluorocromi è la specificità per certe sostanze che li rende preziosi in tecniche di microscopia

a fluorescenza per il riconoscimento selettivo di substrati specifici e organismi. Nella diagnostica clinica tale caratteristica trova giusta applicazione in campo immunologico con l'immunofluorescenza diretta e indiretta.

La presenza contemporanea nella molecola di elettroni diversi in livelli vibrazionali diversi fa sì che la fluorescenza si manifesti non in un'unica lunghezza d'onda ma in lunghezze d'onda diverse, formando comunque un'unica banda di fluorescenza. Da quanto detto si deduce, allora, che ogni composto ha una sua caratteristica lunghezza d'onda massima di eccitazione (assorbimento) ed una caratteristica lunghezza d'onda massima di emissione (fluorescenza). L'intensità della fluorescenza è direttamente proporzionale alla concentrazione del campione (nota bene: la linearità fluorescenza/concentrazione esiste solo per soluzioni diluite, mentre per soluzioni concentrate la fluorescenza diminuisce con l'aumentare della concentrazione in quanto con l'aumento della densità diminuisce l'assorbimento della luce incidente) (1, 3, 5).

Le sostanze che in soluzione mostrano fluorescenza sono in genere composti organici con doppi legami non saturi dotati di assorbimento selettivo nello spettro del visibile e nell'U.V.

Il composto reso fluorescente è visibile in campo scuro.

### CRITERIO DI SCELTA DEL FLUOROCROMO ARANCIO DI ACRIDINA:

Una soluzione di acridin-orange è visibilmente fluorescente a concentrazioni di  $10^{-5}$  gr/ml facilitando l'osservazione delle cellule vive e non fissate alla



fiamma e, quindi, di studiarle durante le fasi metaboliche e di sviluppo.

L'arancio di acridina viene assorbito in maggiore concentrazione dal protoplasma delle cellule vive, in



Fig. 1

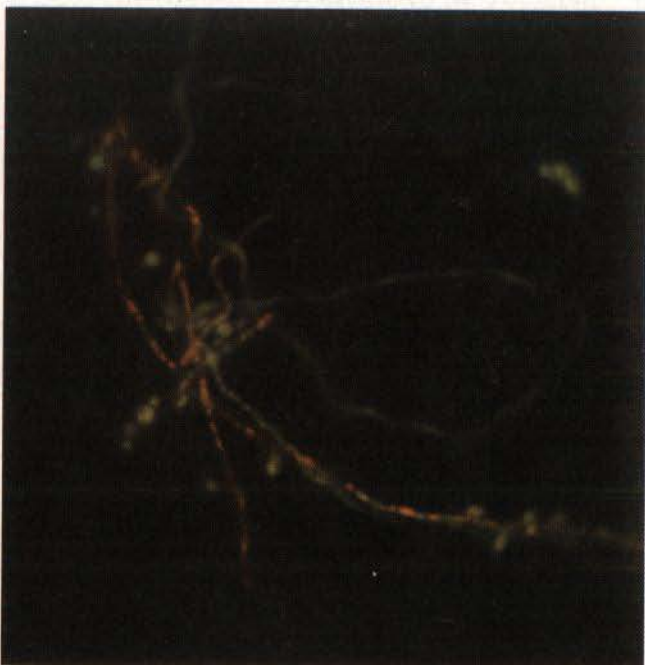


Fig. 2

minore concentrazione dalle cellule morte: poiché questo composto dà una fluorescenza di colore diverso a diverse concentrazioni (a basse concentrazioni, dell'ordine di  $10^{-4}$  ....  $10^{-5}$  gr/ml, fluorescenza verde; ad alte concentrazioni dell'ordine di  $10^{-3}$  gr/ml, fluorescenza rosso rame) (4).

$$\text{Intensità della fluorescenza} = \frac{[\text{campione}]^{\text{dil. } (-x)}}{\text{densità del campione}}$$

N.B.: Dalla formula risulta evidente che con l'aumentare della densità del campione, diminuisce l'intensità della fluorescenza (fluorescenza rossa); mentre per concentrazioni diluite e basse densità aumenta l'intensità della fluorescenza (fluorescenza verde).

Una conferma di quanto asserito sono le cellule distese su vetrino, essiccate al calore e poi trattate con il fluorocromo (rosso rame) e le cellule vitali mobili e metabolizzanti (verdi).

Ma il colore "rosso rame" o "verde" dipende pure dai doppi legami dei substrati (composti insaturi); infatti il fluorocromo arancio di acridina legandosi alle nucleoproteine DNA ed RNA a catena singola mostra fluorescenza rosso rame (arancio intenso), mentre nel legame con il DNA a doppia elica mostra fluorescenza verde.



Fig. 3



La forma invasiva del micete dimorfo *Candida Albicans* è la forma miceliale (M) mentre la forma lieviforme (Y) è considerata quella vegetativa (9).

Durante la morfogenesi della *Candida Albicans* Y—M avvengono grosse trasformazioni sui costituenti della parete cellulare, di natura strutturale, biochimica e chimica: a queste modificazioni qualitative e quantitative si attribuisce la capacità di trasformazione Y—M piuttosto che ad altri fattori quali quelli genetici (10, 11, 12).

La forma "M" contiene una quantità inferiore di fosfato e polifosfato rispetto alla forma "Y", una quantità decrescente dalla forma germinativa alla formazione del "tubo germinativo" e via via fino all'ifa matura (13, 18).

La trasformazione dalla forma "Y" alla forma "M" è accompagnata dalla soppressione dell'attività enzimatica della "β" e della "α" mannosiltransferasi nella sintesi del complesso proteina-fosfomannano contenente una delle due frazioni del mannano con struttura incompleta. Differenza del contenuto proteico tra le forme Y ed M furono osservate nel 1980 da Manning e Mitchel che evidenziarono una carenza delle principali classi di proteine nella forma ifale (M), suggerendo per questo una loro costituzione più semplice (13, 14, 15, 18).

Al cambiamento di concentrazione del fosfato inorganico (Pi) intracellulare nelle sue varie costituzioni, fosfato e polifosfato, zuccheri fosfati e nucleotidi "NAD", "ADP" e "ATP" segue una variazione di densità del mezzo colturale e del Ph, con valori inferiori alla neutralità per la forma vegetativa (valori infer. al Ph 7) e uguali o leggermente superiori al Ph 7 per la forma miceliale. Con l'invecchiamento della coltura si ha un innalzamento del Ph e la trasformazione dalla forma lieviforme "Y" —> "M" in modesta percentuale soprattutto se il terreno di coltura si è impoverito.

Nella trasformazione "Y" —> "M" c'è una marcata diminuzione della sintesi proteica per via dell'induzione della N-acetil-D-glucosammina repressa e conseguente aumento della quota polisaccaridica (le proteine diminuiscono quantitativamente e qualitativamente mentre aumentano i polisaccaridi. Durante la trasformazione "Y" —> "M" la sintesi polisaccaridica e la sintesi proteica procedono per vie parallele ed è stato visto che le vie sono una inducibile

molto affine per il substrato e l'altra costitutiva, utilizzando induttori specifici, quali l'N-acetil-D-glucosammina, precursore della chitina, ed altri quali la prolina, glucosio + glutammina nonché altri induttori più semplici come il siero umano e/o di cavallo; lo zucchero (GlcNAc) viene preferenzialmente e rapidamente indotto nella trasformazione della parete (come evidenziato con le tecniche autoradiografiche con l'uso di isotopi radioattivi e amminoacidi marcati) (19, 20).

Se manca glucosio nel terreno di coltura si ha il blocco delle sintesi del glucano nella parete cellulare: la parete cellulare si indebolisce fino alla lisi della cellula. Il glucano rappresenta il supporto dello scheletro rigido della parete cellulare nei lieviti.

La riproduzione delle spore per gemmazione avviene in terreni poveri per glucosio e questo spiega perché in esse la fluorescenza è verde, mentre nelle spore che si riproducono per ife la fluorescenza è rossa: la spora che ha la parete cellulare più debole lascia penetrare per diffusione passiva il colorante fluorescente.

Nella trasformazione della spora in tubo germinativo prima ed in ifa matura poi si assiste ad un impoverimento di proteine nel mezzo colturale e ad un aumento dei polisaccaridi: la trasformazione è potenziata dal glucosio.

## SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo del presente lavoro è stato quello di studiare il micete *Candida Albicans* nel suo ciclo riproduttivo dimorfico con l'uso del colorante fluorescente "arancio di acridina".

Abbiamo voluto vedere le potenzialità riproduttive della specie verificando, in condizioni colturali diverse, dal più semplice terreno liquido come la soluzione fisiologica al più complesso e completo terreno rappresentato dal siero umano, le reali capacità dimorfiche della singola spora, come portatrice geneticamente dell'informazione per un tipo di riproduzione o per l'altro (Y / M).

## MATERIALI E METODI

Il colorante fluorescente arancio di acridina (commercializzato dalla ditta BioMérieux in soluzione tampone acetato a Ph 4) è stato adoperato nella



Tab. 1 — Rappresentazione tabellare delle percentuali relative alla popolazione di *Candida albicans* nei suoi cicli riproduttivi (Y) e/o (M) e dei dati fisico-chimici dei relativi mezzi colturali

T E R R E N I	SABOURAUD	/	/	/	/	/	/	/	/	/	100
	AR.di ACRIDINA	/	5	15	25	35	45	100	/	/	/
	B.TRIPTOSIO	/	2,5	7,5	12,5	17,5	22,5	/	/	100	/
	S.FISIOLOGICA	/	2,5	7,5	12,5	17,5	22,5	/	100	/	/
	SIERO(s. umano)	100	90	70	50	30	10	/	/	/	/
M O R F O L O G I A	spore piccole	11,1	12,3	14,9	5,3	9,8	28,6	28,8	31,1	36,7	63,5
	spore grandi	4	9	15,8	12,1	12	16,2	16,9	12,9	11,9	16,4
	spore in gemmazione(Y)	10	39	44	25,1	24,9	32,3	54,3	56	40,2	20,1
	spore con tu- bo germinativo	47,6	28,1	19,3	40	43,4	21,1	/	/	6,8	/
	ifa matura(M)	27,3	11,6	6	17,5	19,9	2,8	/	/	4,4	/
=====											
spore con fluo rescenza rossa		98	93,3	90	88,5	56,7	96,7	66	/	/	/
-----											
spore con fluo rescenza verde		2	6,7	10	11,5	43,3	3,3	34	/	/	/
=====											
DENSITA'		1013	1007	1009	1009	1012	1021	1033	1009	1008	/
Ph		7,76	9,5	8,5	7,5	6	5,4	4,61	5,73	7,46	/
GLUCOSIO(mg %)		100	71	63	54	32	22	/	/	156	/
PROTEINE(mg %)		8	7,3	6,5	5	2,5	1,5	/	/	1	/
-----											
ALBUMINE		59,5	60,5	62	63,5	72,7	87				
α 1		2,5	2,6	2,2	1,8	1	0				
α 2		8,8	8,5	8,3	8	6,2	4,5				
beta		10,8	11,9	11,2	10,8	8,1	5				
gamma-globul.		18,4	16,5	16,3	15,9	12	3,5				
rapporto A/G		1,47	1,53	1,63	1,75	2,66	6,7				



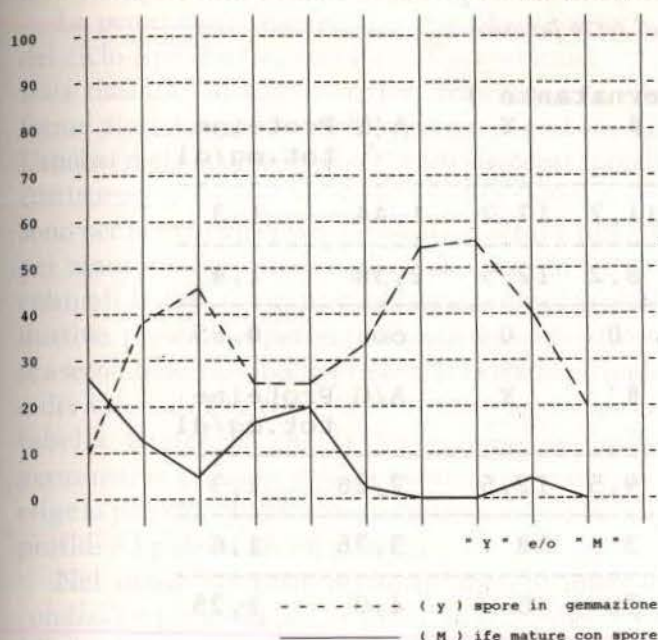


Grafico 1 – Rappresentazione grafica dei valori percentuali della tab. n. 1 relativamente alle forme riproduttive "Y" ed "M".

tecnica di colorazione su vetrino come un normale colorante chimico, lasciandolo agire sul materiale disteso e flambato alla fiamma per alcuni minuti: ripetute prove con tempi di colorazione diversi non hanno cambiato di molto la qualità e quantità della colorazione.

Nella tecnica di colorazione "in vivo" il colorante è stato usato a volte per intero, stemperandovi dentro la colonia di *Candida*, altre volte in quantità discreta nei terreni liquidi di arricchimento costituiti per la massima parte del lavoro da "brodo siero", "brodo triptosio" e siero "random" derivato dai prelievi che normalmente vengono effettuati al mattino nel laboratorio di analisi.

Con il siero umano sono state allestite soluzioni a scalare con fisiologica, brodo triptosio e arancio di acridina e in esse sono stati aggiunti 1000  $\mu$ l di  $H_2O$  in cui preventivamente erano state stemperate 3-4 colonie di *Candida Albicans* (le provette sono state poi tappate con cotone grezzo sterile).

Le singole provette con le relative diluizioni sono state sottoposte a ripetuti controlli chimico-fisici sin dall'inizio, prima di metterci il micete, e poi giornalmente fino al 13° giorno alla temp. di 24°C. Le prove

eseguite sui terreni liquidi sono state prove fisiche ed in particolare la determinazione del Ph, della densità e la conta degli elementi sporali costitutivi dalle colonie.

Le indagini di carattere chimico hanno mirato soprattutto a quantificare il consumo del glucosio e delle proteine.

Il siero umano usato nelle nostre esperienze è stato preso in quantità casuali (random) da non meno di 25 campioni freschi appena prelevati nel laboratorio analisi per gli accertamenti routinari e su di esso sono stati preventivamente analizzati tutti i metaboliti al fine di poterli poi confrontare, nei vari consumi operati dal micete, con quelli successivi nel corso degli studi.

Le proteine totali sono state determinate spettrofotometricamente con il metodo chimico al biuretto.

Con la tecnica elettroforetica abbiamo seguito il consumo delle albumine e delle globuline nei terreni colturali in tre diversi periodi di studio (dopo 24 ore dalla semina, dopo 7 giorni e al 13° giorno) nelle "fasi superiori" del supernatante, nella "fase intermedia" e nella fase "inferiore" (questa fase, costituita dal corpo di fondo, conteneva elementi sporali morti).

Abbiamo prelevato con pipette sterili Pasteur gruppi di elementi sporali liberi dai terreni nei quali era altissima la percentuale riproduttiva per un tipo Y o M ed abbiamo operato semine ad incrocio: abbiamo seminato nei terreni poveri e adatti alla riproduzione per gemmazione spore prodotte da ife e nei terreni ricchi e a Ph basico, ideali per la riproduzione per ife, le spore nate da gemmazioni.

## RISULTATI

In un particolare periodo del ciclo riproduttivo della *Candida Albicans* la membrana cellulare sporale diventa particolarmente permeabile al mezzo colturale circostante (riduzione della sintesi del glucano per riduzione di glucosio nel mezzo di coltura) che le permette di assumere metaboliti dal mondo circostante, portandola ad un rigonfiamento: questo periodo rappresenta per la spora l'inizio del ciclo riproduttivo. In questa fase particolare la spora assume passivamente il colorante fluorescente "arancio di acridina" che le conferisce una intensa fluorescenza verde. Lo stesso l'abbiamo verificato con i normali



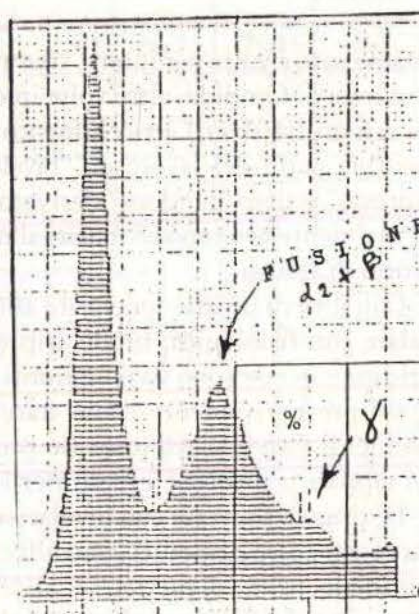
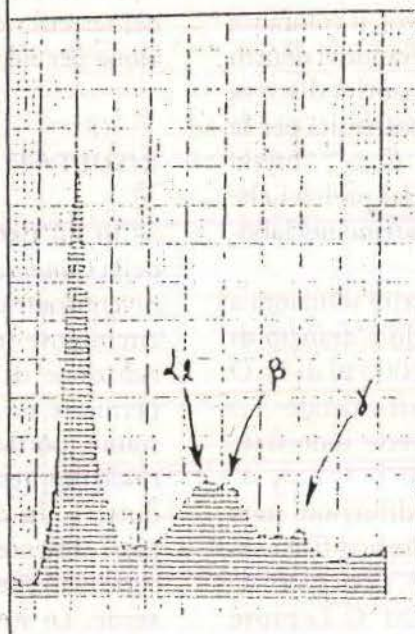
Tab. 2 - Valori medi percentuali delle proteine alle elettroforesi nei tre periodi di studio e nelle tre fasi  
(I grafici si riferiscono al terzo periodo)

	FASE SUPERIORE ( supernatante )					A/G	Proteine tot.mg/dl
	albumine	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta$	$\gamma$		
1° periodo	59	3,3	8,8	11,7	17,2	1,44	1,3
2° periodo	70,4	2,2	6,7	8,2	12,5	2,38	1,4
3° periodo	100	0	0	0	0	oo	0,65
	FASE INTERMEDIA					A/G	Proteine tot.mg/dl
	albumine	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta$	$\gamma$		
1° periodo	69,5	0	8,5	9,5	12,5	2,28	1,3
2° periodo	79	0	8	3	8	3,76	1,6
3° periodo	80	0	8	7	5	4,0	1,25
	FASE DI FONDO					A/G	Proteine tot.mg/dl
	albumine	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta$	$\gamma$		
1° periodo	71,5	0	12	8,5	10,0	2,5	2,0
2° periodo	51	0	21	21	7	3,76	1,04
3° periodo	30	0	33	33	4	0,43	3,0

Fase supernatante

Fase intermedia

Fase di fondo





coloranti azoici diluiti non fluorescenti.

Le percentuali relative agli elementi costitutivi del ciclo riproduttivo con i dati fisico-chimici sono stati riassunti in tabella n. 1 e, relativamente alle forme riproduttive Y ed M, graficate (graf. n. 1). L'analisi della tabella mostra che gli elementi sporali costituenti le colonie su terreno solido (Sabouraud) sono per la massima parte elementi giovani e liberi e per tanto incolori, mentre gli stessi, posti in terreni colturali liquidi in cui possono avviare il ciclo riproduttivo, presentano percentuali caratteristiche diverse a seconda dei metaboliti presenti nel mezzo colturale e dei valori di PH che il mezzo stesso ha. La stessa tabella evidenzia che la formazione del tubo germinativo prima, e dell'ifa matura con spore poi, esige la presenza di sostanze complesse come glucidi, protidi e lipidi ed un Ph alcalino.

Nel mezzo colturale nel quale sono ottimali le condizioni per entrambe le forme riproduttive Y ed M, ciascuna spora dotata dell'informazione per quel tipo di riproduzione avvia naturalmente quel processo riproduttivo, tanto che le due forme Y ed M coesistono (dimorfismo riproduttivo per la specie e non per la singola spora).

Nei terreni in cui avevamo operato semine ad "incrocio" abbiamo verificato una notevole riduzione della riproduzione (ca. il 65%) rispetto alle condizioni e risultati iniziali, sia del tipo Y che M. Le foto allegate al presente lavoro mostrano le spore e le ife di colore rosso e/o verde alla fluorescenza così come le abbiamo osservate nel corso delle esperienze, in relazione alla loro permeabilità.

Nella tabella n. 2 abbiamo riportato i valori percentuali medi delle frazioni proteiche dei terreni colturali contenenti siero umano random nelle quantità scalari (tab. n. 1) nei tre periodi di studio (dopo 24 ore, dopo 7 giorni e al 13° giorno) nelle fasi "supernatante", "intermedia" e "fondo". Nella tabella abbiamo riportato anche i valori in mg/dl delle proteine totali delle tre fasi. I tracciati elettroforetici, invece, si riferiscono al terzo ed ultimo periodo di studio. Con l'invecchiamento delle colture diminuiscono nella fase supernatante le globuline fino a scomparire ed aumentano percentualmente le albumine. Nella fase intermedia le suddette variazioni sono risultate in misura più contenute, mentre, nella fase di fondo, al contrario, le albumine sono diminuite (dal 71,5% al 30%) e le globuline sono aumentate non riconoscendosi nel grafico le  $\alpha_1$ - $\alpha_2$ - $\beta$ -Y perché fuse.

Segnaliamo, inoltre, due avvenimenti che non

sono sfuggiti all'osservazione microscopica in fluorescenza: il "pleiomorfismo" ed una "secrezione spermiforme" da noi chiamata "mucillagine". Il pleiomorfismo si è manifestato in colture vecchie con ripetuti passaggi in terreni colturali freschi che hanno portato alla formazione di spore ridotte nelle dimensioni e nella forma a "seme di melone".

La mucillagine l'abbiamo osservata in fluorescenza nei segmenti ifali: i corti filamenti con testa globosa, molto luminosi e dotati di movimenti vibrazionali, si dirigevano nell'interno delle blastospore terminali fino a riempirle e poi, per distacco delle stesse, venivano vomitati da un opercolo posto alla sommità delle stesse all'esterno. Come attratta da un effetto chemiotattico la "mucillagine" finiva per ammassarsi a quella prodotta in precedenza.

## CONCLUSIONI

Nella patologia umana le complicità di quadri patologici, in particolare di quelli respiratori, sono dovute agli effetti invadenti e spesso devastanti della forma riproduttiva miceliale "M" della *Candida albicans*.

I risultati cui siamo pervenuti con il presente lavoro ci permettono di ipotizzare che, per quel tipo particolare di riproduzione "M", riuscendo un giorno a bloccare determinati siti di membrana o genici, si potrà di conseguenza bloccare la formazione dell'ifa.

La riduzione del 65% (valore medio delle numerose riprove sperimentali ottenute) delle riproduzioni ad "incrocio" può suggerirci l'idea che una certa mutazione possa essere avvenuta per selezione naturale nel corso dei secoli in ceppi di *Candida Albicans* che oggi vengono classificati tassonomicamente sotto altro nome per il solo fatto di essere capaci di riprodursi per gemmazione e non per ife: un test di laboratorio fondamentale per differenziare la *Candida Albicans* dalle altre candide non patogene è il "germ-test-tube".

**Riassunto.** — La somma delle esperienze fatte nello studio del presente lavoro sul micete dimorfico *Candida Albicans* ci portano a fare una considerazione sulle reali potenzialità genetiche e riproduttive della singola spora: in mezzi colturali ottimali per un determinato tipo di ripro-



duzione, ciascuna spora avvia il ciclo riproduttivo sulle proprie potenzialità genetiche (genotipo —> fenotipo).

Il micete *Candida Albicans*, quindi, produrrebbe due tipi distinti di spora: da qui l'appellativo di micete dimorfico.

**Résumé.** — La somme des expériences faites dans l'étude de ce travail sur le mycète dimorphique *Candida albicans*, nous portent à faire une considération sur les réelles potentialités génétiques et reproductives de chaque spore: dans des optimales conditions de culture pour un type déterminé de reproduction, chaque spore commence le cycle reproductif sur ses potentialités génétiques (genotype —> phénotype).

Le mycète *Candida Albicans*, donc, produira deux types distincts de spores: de là le nom de mycète dimorphique.

**Summary.** — The sum of experiences carried out in our studies on the dimorphic mycete *Candida albicans* leads to contemplate the effective genetic and reproductive potentialities of the single spore: in optimal culture medium for a specific kind of reproduction, every spore starts the reproductive cycle with its genetic potentialities (genotype —> phenotype).

The *Candida Albicans* mycete, afterwards, might produce two different kind of spores: hence it follows the appellative dimorphic mycete.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Meyer A.E.H. e Seitz E.O.: «Ultraviolette Strahlen. Ihre Erzeugung, Messung und Anwendung in Medizin, Biologie und Technik». W. De Gruyter u.Co. Verlag., pagg. 390, Berlin 1949;
- 2) Roulet F. e Zeller E.A.: «Über die Diamin-Oxydase der Smegmabazillen». *Helv. Chim. Acta*, 28/2: 1326-1342, 1945;
- 3) Pasquinelli F.: «Diagnostica e tecniche di laboratorio — parte prima, Chimica clinica». Vol. 1, pag. 166-175, Rosini Editrice s.r.l., Firenze 1979;
- 4) Croce P.: «Vita e morte dei micobatteri». Casa Editrice Macri, pag. 293-295, Firenze;
- 5) Strugger S. and Hilbrich P.: «Die Fluoreszenzmikroskopische unterscheidung lebender and toten bakterienzellen mit hilfe des akridin orangefärbung». *Deut. Teirarztl. Woch. scher.* 50: 121-130, 1942;
- 6) Mc Carthy L.R. and Senne J.E.: «Evaluation of acridine orange for detection of microorganisms in blood cultures». *J. Clin. Microbiol.*, 11: 281-285, 1980;
- 7) Kasten F.H.: «Cytochemical studies with acridine orange and the influence of dye contaminants in the staining of nucleic acids». *Rev. Cytol.* 21: 141-202, 1967;
- 8) Kronwall G. and Myhre E.: «Differential staining of bacteria in clinical specimens using acridine orange

buffered at low PH». *Acta. Path. Microbiol. Scand. Sect. B* 85: 249-254, 1977;

- 9) Gresham G.A., Whittle C.H.: «Studies of the invasive, mycelial form of *Candida Albicans*». *Sabouraudia*, 1, 30-33, 1961;
- 10) Cassone A., Simonetti N., Strippoli V.: «Ultrastructural changes in the wall during germ-tube formation from blastospores of *Candida Albicans*». *Journal of General Microbiology*, 77, 417-426, 1973;
- 11) Cassone A., Carpinelli G., Angiolella L., Maddaluno G., Podo F.: «<sup>31</sup>P Nuclear magnetic resonance study of growth and dimorphic transition in *Candida Albicans*». *Journal of General Microbiology*, 129, 1569-1575, 1983;
- 12) Poulain D., Tronchin G., Dubremetz J.F., Biguet J.: «Ultrastructure of the cell walls of *Candida Albicans* blastospores: study of its constitutive layers by the use of a cytochemical technique revealing polysaccharides». *Annales de microbiologie*, 129 A: 141-153, 1978;
- 13) Shibata N., Kobayashi H., Tojo M., Suzuki S.: «Characterization of phosphomannan-protein complex isolated from viable cells of yeast and mycelial form of *Candida Albicans* NIH B-792 strain by the action of Zymalyase — 100T». *Arch. of Biochemistry and Biophysics*, 251, 697-708, 1986;
- 14) Chattaway F.W., Bishop R., Holmes M.R., Odds F.C., Barlow A.J.E.: «Enzyme activities associated with carbohydrate syntesis and breakdown in yeast and mycelial forms of *Candida Albicans*». *Journal of General Microbiology*, 75, 97-109, 1973;
- 15) Elorza M.V., Murgia A., Sentandreu R.: «Dimorphism in *Candida Albicans*: contibution of mannoproteins to the architecture of yeast and mycelial cell walls». *Journal of General Microbiology*, 131, 2209-2216, 1985;
- 16) Marriot M.S.: «Isolation and chemical characterization of plasma membrane from the yeast and the mycelial forms of *Candida Albicans*». *Journal of General Microbiology*, 86, 115-132, 1975;
- 17) Sullivan P.A., Yin C.Y., Molloy C., Templeton M.D., Sheperd M.G.: «An analysis of the metabolism and cell wall composition of *Candida Albicans* during germ-tube formation». *Canadian Journal of Microbiology*, 29, 1514-1525, 1983;
- 18) Thronchin G., Pulaín D., Herbaut J., Biguet J.: «Localization of *Candida Albicans* by means of wheat germ agglutinin». *Fluorescence and ultrastructural studies*. *European Journal of cell biology*, 26, 121-128, 1981;
- 19) Bishop C.T., Blank F., Gardner P.E.: «The cell wall polysaccharides of *Candida Albicans*: glucan, mannan and chitin». *Canadian Journal of Chemistry*, 38, 869-880, 1960;
- 20) Torosantucci A., Angiolella L., Filesi C., Cassone A.: «Protein synthetis and aminoacid pool during yeast-mycelial transition induced by N-acetyl-D-glucosamine in *Candida Albicans*». *Journal of General Microbiology*, 130, 3285-3292, 1984.



U.O. MALATTIE INFETTIVE\*  
OSPEDALE S. MARIA ANNUNZIATA  
USL 10/H FIRENZE

REGIONE TOSCANA  
DIPARTIMENTO SICUREZZA SOCIALE\*\*

REGIONE MILITARE TOSCO-EMILIANA  
COMANDO DEL SERVIZIO SANITARIO\*\*\*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE\*\*\*\*  
DIPARTIMENTO DI STATISTICA

## **SIEROPREVALENZA HIV IN UNA POPOLAZIONE SENTINELLA DI DICIOTTENNI MASCHI**

**F. Mazzotta\* M. di Pietro\* E. Balocchi\* M. Meli\* P. Paci\* S. Licciardello\*\*\*  
R. Mailli\*\*\* D. Salvucci\*\*\* C. Galanti\*\* M. Marchi\*\*\*\* Gruppo Collaborativo**

L'epidemia da HIV sta interessando ormai tutto il mondo e in ogni regione la sua diffusione sta acquisendo caratteristiche proprie. Queste diversità sono principalmente legate alle modalità di diffusione, orizzontale (per via sessuale e per via ematica) e/o verticale (madre-figlio), prevalenti in ciascuna area dove si verificano in realtà più "epidemie" in gruppi diversi e non ben delimitabili di popolazione. In Italia lo strato di popolazione maggiormente interessato è quello dei giovani adulti, di sesso maschile, in collegamento all'uso di sostanze stupefacenti per e.v. e, secondariamente, attraverso abitudini sessuali promiscue: già dai primi anni è apparso fuorviante ed errato il concetto di "categorie a rischio" e stiamo registrando un aumento di casi in soggetti di entrambi i sessi senza particolari "comportamenti a rischio" (1).

Questa complessa situazione epidemiologica e la lunga latenza tra l'infezione e la malattia conclamata rende oltremodo difficile la quantizzazione della diffusione nella popolazione generale dell'infezione da HIV. Disponiamo quindi di stime derivate:

– dai sistemi di sorveglianza sui casi di AIDS attraverso la cosiddetta back-calculation (2);

– da elaborazioni matematiche basate sui sistemi di sorveglianza (3);

– studi su popolazioni selezionate per comportamenti a rischio e quindi non rappresentative della popolazione generale (4, 5, 6);

– studi su donne in età fertile al momento dell'espletamento del parto e dell'interruzione, spontanea o volontaria, della gravidanza (7);

– studi su neonati nella prima settimana di vita (dai quali è possibile conoscere lo stato di infezione delle madri al momento del parto) (8).

Per arrivare ad una conoscenza più puntuale del fenomeno sembrerebbero necessari studi su gruppi omogenei e non selezionati di popolazione dai quali derivare una stima complessiva sulla popolazione generale.

In questa ricerca abbiamo rivolto la nostra attenzione ai giovani adolescenti maschi: nella regione Toscana, prima di essere sottoposti alla visita di selezione presso i distretti militari, tutti i diciottenni di sesso maschile devono effettuare un prelievo ematico per l'accertamento sierologico dell'infezione luetica, presso gli ambulatori distrettuali delle Unità Sanitarie Locali.

Ciò ha fornito l'opportunità di condurre un'indagine sulla diffusione dell'infezione da HIV in questo strato di popolazione.

Obiettivi di questo studio erano: a) determinare la prevalenza di anticorpi anti-HIV nella popolazione dei diciottenni maschi; b) valutare la fattibilità e l'utilità di un sistema di sorveglianza che permetta di

GRUPPO COLLABORATIVO: P.L. Blanc, M. Brizzi, L. Mecocci, P. Moschitta, P. Pierotti, E. De Majò, L. Nicoletti, F. Parri, M.G. Colao, R. Bifulco, C. Bertini, A. Pasquinelli, M. Tempesti, D. Trotto, R. Zerboni, T. Di Capua, M. Manfredi (Firenze); R. Cioni (Empoli-Fi); M. Timpanelli, E. Fiorillo (Borgo S. Lorenzo-Fi), A. Benci (Arezzo); E. Fiamma, E. Virgone, W. Giaconi, B. Moggi, M.C. Verdiani (Pisa).



controllare nel tempo le tendenze della diffusione dell'infezione da HIV e, in prospettiva, le differenze di prevalenza in diverse aree geografiche.

## MATERIALI E METODI

Le liste di leva, che comprendono tutti i residenti che hanno compiuto i diciassette anni nel corso di un determinato anno, sono inviate, l'anno successivo alla loro compilazione, agli ambulatori di distretto. Questi ultimi convocano i soggetti iscritti nelle liste per l'esecuzione del prelievo ematico per l'accertamento sierologico dell'infezione luetica.

Lo studio è stato condotto nel 1990 e 1991 ed ha interessato i soggetti residenti nell'area metropolitana di Firenze e in altri comuni toscani: abbiamo selezionato aree tipicamente urbane (Arezzo, Firen-

ze, Pisa), residenziali/periferiche (periferia fiorentina), rurali (Mugello), con caratteristiche intermedie (Empoli, Valdarno) Figura 1. La popolazione totale residente nei comuni in studio (al 1/1/91) era di circa 700.000 abitanti.

Per ogni singolo soggetto sottoposto al prelievo è stata raccolta una aliquota di siero residua dopo l'esecuzione della VDRL. I sieri sono stati congelati alla temperatura di  $-20^{\circ}\text{C}$  in provette sulle quali non erano riportati dati che consentissero di identificare il soggetto al quale era stato eseguito il prelievo.

I sieri sono stati scongelati solo al momento della determinazione degli anticorpi anti-HIV effettuata:

- presso un unico laboratorio;
- con identica metodica immunoenzimatica competitiva (Vironostika anti-HIV, Organon);
- nelle medesime condizioni ambientali;
- da un unico operatore.

I campioni di siero risultati positivi o dubbi con questo test sono stati analizzati con un differente saggio immunoenzimatico (Recombinant HIV1/2, Abbott). I sieri positivi sono stati quindi sottoposti a saggio di conferma con metodo Western-Blot. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test di Fisher; i limiti di confidenza sono stati calcolati secondo la distribuzione di Poisson (9).

## RISULTATI

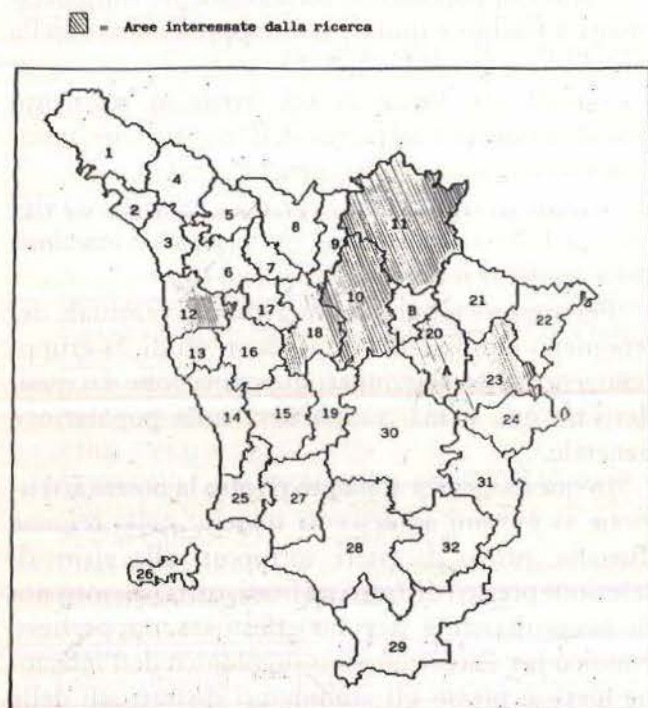
Nelle aree interessate allo studio nel 1990 erano iscritti nelle liste di leva un totale di 5.035 giovani; di essi 4.820 (pari al 95,7%) si sono presentati agli ambulatori dei distretti sanitari di base. Sono stati raccolti e congelati 4.478 campioni di sieri, pari al

*Tabella 1 – Numero degli iscritti di leva, dei prelievi effettuati e dei sieri raccolti e relative percentuali*

	1990	1991
Iscritti di leva	5.035	5.256
Prelievi effettuati (%)*	4.820 (95,7%)	5.028 (95,7%)
Sieri Analizzati (%)**	4.478 (92,9%)	4.959 (98,6%)

\* = Prelievi/Iscritti %

\*\* = Sieri/Prelievi %



- U.S.L. 10 = Area metropolitana fiorentina
- U.S.L. 11 = Mugello
- U.S.L. 12 = Pisa
- U.S.L. 18 = Empoli
- U.S.L. 20/A = Valdarno aretino
- U.S.L. 23 = Arezzo

Fig. 1 – Regione Toscana – Unità Sanitarie Locali.



92,9% dei 4.820 sieri prelevati. I dati relativi al 1991 erano rispettivamente: 5.256 iscritti dei quali 5.028 (95,7%) presentatisi; 4.959 (sui 5.028 pari al 98,6%) sono stati i sieri raccolti e congelati (tabella 1).

I motivi della mancata esecuzione dei test sugli iscritti di leva sono riportati in tabella 2. In particolare la causa principale che ha determinato la mancata effettuazione del prelievo (costante nei due anni di studi) è stata il cambio di residenza. I principali motivi che avevano invece causato l'impossibilità di ottenere un campione di siero per la ricerca di anticorpi anti-HIV (in parte superati nel II anno di studio) sono stati una quantità insufficiente del campione prelevato e la presenza di una marcata emolisi nello stesso.

*Tabella 2 – Iscritti di leva non testati: analisi delle cause*

	1990	1991
A) Prelievi non effettuati:		
Cambio di residenza	167 (30%)	193 (65%)
Invalidità permanente o decesso non HIV corr.	48 (8,5%)	35 (12%)
B) Sieri non testati:		
Campione insuff. dopo VDRL	72 (13%)	23 (8%)
Emolisi	143 (26%)	37 (12%)
Mancato invio	127 (23%)	9 (3%)
<b>Totali</b>	<b>557 (100%)</b>	<b>297 (100%)</b>

*Tabella 3 – Numero dei campioni testati e risultati positivi*

	1990		1991	
Aree	Testati	Prevalenza (%)	Testati	Prevalenza (%)
Urbane	2.884	0,104	2.549	0,039
Residenziali	978	0,204	842	0
Rurali	—	—	433	0
Intermedie	616	0	1.135	0
<b>Totale</b>	<b>4.478</b>	<b>0,112*</b>	<b>4.959</b>	<b>0,020*</b>

\*p = n.s.

Questi dati testimoniano che le perdite sono state puramente casuali.

Dei 4.478 sieri del 1990 raccolti ed analizzati, 7 sono risultati positivi alla ricerca degli anticorpi anti-HIV effettuata con metodo immunoenzimatico; di questi ultimi 5 sono stati confermati in W.B. e 2 sono stati definiti come indeterminati.

Nell'anno successivo solo 1 dei 4.959 tests è risultato positivo (con conferma in W.B.). La prevalenza complessiva nella popolazione studiata è stata quindi dello 0,112% nel primo anno (intervallo di confidenza al 95%: 0,036-0,261) e dello 0,02% nel secondo (LdC 95%: 0,005-0,112). La tabella 3 riassume questi dati. Nel primo anno i campioni positivi prelevati da diciottenni erano del comune di Firenze in 3 casi e di un comune periferico negli altri 2; nel successivo anno di studio l'unico siero positivo era stato prelevato nel comune di Firenze. Le differenze nelle prevalenze osservate nelle varie aree e nei due anni non sono risultate statisticamente significative.

## DISCUSSIONE

Questo studio è il primo in Italia ad interessare uno strato di popolazione generale, senza bias di selezione e con una completa copertura della popolazione individuata. Uno studio precedente su popolazione generale di pari età era in realtà indirizzato su soggetti già selezionati: reclute della marina militare al momento dell'arruolamento (10). I risultati ottenuti rappresentano quindi l'unico riferimento, non basato su stime, sulla diffusione dell'infezione da HIV in 18enni maschi non selezionati.

Il primo anno di ricerca è stato utilizzato per l'implementazione e la validazione dello studio. La ripetizione nel secondo anno ha dimostrato la fattibilità di questo sistema di sorveglianza con un miglioramento del sistema di raccolta, come dimostrato dalla netta diminuzione delle "perdite" dei sieri raccolti presso i punti prelievi.

La scelta di questa popolazione sentinella, legata certamente alla possibilità di controllare una intera classe d'età, crediamo possa rappresentare validamente la popolazione giovanile in una fase cruciale per quanto riguarda il rischio di infezione da HIV. Con la fine dell'adolescenza, senza una adeguata opera di informazione, potrebbero diventare più frequenti i



comportamenti a rischio connessi sia al problema "droga" sia alle esperienze sessuali "non protette".

In effetti il dato di prevalenza da noi rilevato (inferiore all'uno per mille dalla media dei due anni di studio) dimostra come i 18enni maschi siano interessati dal fenomeno solo marginalmente. Questo almeno nelle nostre aree, anche se estensibile all'intera situazione italiana; ricordiamo infatti come la Toscana risulti una zona a media endemia sia come tasso d'incidenza cumulativa dei casi segnalati di AIDS (1) sia come sieroprevalenza nelle donne a termine di gravidanza (11). Si conferma quindi come le classi di età inferiori siano quelle da privilegiare per una opera di educazione/informazione sanitaria da iniziare a livello scolastico, da proseguire come già avviene durante il servizio militare, da potenziare in quest'ultimo caso se necessario.

Riteniamo che i 18enni maschi, pur non potendo rappresentare evidentemente l'intera popolazione, anche solo maschile, rispondono ai requisiti di sottopopolazione omogenea non selezionata e costituiscono una popolazione "sentinella" delle fasce d'età giovanili. I risultati derivanti dalla ripetizione di questo studio ad intervalli regolari, oltre a darci l'andamento "reale" della diffusione dell'HIV in questa popolazione, potranno essere utilizzati per:

- la programmazione degli interventi di prevenzione;
- la valutazione dell'efficacia dei programmi di educazione sanitaria;
- la razionalizzazione dell'impiego delle risorse sul territorio.

Infine, su questa prima esperienza, possiamo formulare le due considerazioni metodologiche di seguito riportate.

Risulta necessaria una organizzazione sanitaria che, come in Toscana, permetta di accedere ai campioni di sangue nei giovani di leva, prima che si sia verificata una qualsiasi forma di selezione.

È importante che i punti di prelievo in ciascuna area siano limitati, in quanto, data la complessità organizzativa, notevole è lo sforzo necessario per ridurre al minimo le perdite di sieri prelevati.

Concludendo, al di là delle difficoltà di riproducibilità di questa esperienza, riteniamo che stante la posizione centrale in cui la nostra regione si situa nella diffusione dell'HIV in Italia, i nostri risultati possano essere rappresentativi della media nazionale.

**Riassunto.** — Gli Autori hanno condotto un'indagine di sieroprevalenza HIV su un gruppo omogeneo e non selezionato della popolazione italiana (diciottenni maschi toscani). Lo studio, della durata di due anni (1990 e 1991), è il primo in Italia ad interessare uno strato di popolazione generale, senza bias di selezione. Il dato medio di sieroprevalenza rilevato è inferiore all'1 per mille. Lo studio può rappresentare validamente la popolazione giovanile italiana in una fase cruciale per quanto riguarda il rischio di infezione da HIV e costituire una base per un orientamento delle attività preventive.

**Résumé.** — Les Auteurs ont conduit une recherche sur la séroprévalence HIV d'un group homogène et pas sélectionné de la population italienne (de mâles toscans de 18 ans). L'étude, conduit pendant deux ans (1990 et 1991), est le premier en Italie, intéressant un cercle générale de la population, pas sélectionné. Le donné moyen de séroprévalence accerté est inférieur au 1‰. L'essai peut bein représenter la jeune population italienne dans une phase cruciale pour le risque d'infection par HIV et au même temps être une base pour l'orientation des activités préventives.

**Summary.** — The Authors have led a research concerning seroprevalence HIV in a homogen and not selected group of Italian people (Tuscan males, aged 18). This study, which lasted two years (1990 and 1991), is the first in Italy to use an unbiased selection of the general population. The collected data show the average seroprevalence rate to be less than 1 in 1000. This study could effectively represent the risk of HIV infection at the crucial stage in Italian young people. It could provide the path to which preventive activities should be directed.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS, Ministero della Sanità. Aggiornamento dei casi di AIDS conclamato notificati in Italia al 31 marzo 1993;
- 2) Wilson S.R., Fazekas de St. Groth C., Solomon P.J.: «Sensitivity analysis for the back calculation method of AIDS projections». J. Acquired Immune Deficiency, 5:523-27, 1992;
- 3) Perucci C.A., Abeni D.D., Arcà M. et al.: «Sorveglian-



- za (HIV, Immunodeficienza Grave, AIDS) e modelli matematici per descrivere e prevedere l'epidemia da HIV». Sesto Progetto di Ricerche sull'AIDS, Istisan 93/12, pag. 98, 1993;
- 4) World Health Organization: «Monitoring HIV infection in population». Geneva, April 1989;
- 5) Nicolosi A., Correa Leite M.L., Molinari S. et al.: «Incidence and prevalence trends of HIV infection in intravenous drug users attending treatment centers in Milan and Northern Italy, 1986-1990». J. Acquired Immune Deficiency, 5:365-73, 1992;
- 6) Rezza G., De Rose A., De Robert D., Serafini I.: «Diffusione dell'infezione da HIV nei tossicodipendenti afferenti ai servizi d'assistenza pubblici in Italia: 1990». L'Igiene Moderna, 98:739-751, 1992;
- 7) Chierchini P., Abeni D.D., Perucci C.A. et al.: «Riduzione della prevalenza da HIV nelle donne a termine di gravidanza. Roma, 1989-92». Sesto Progetto di Ricerche sull'AIDS, Istisan 93/12, pag. 95, 1993;
- 8) Ippolito G., Stegnano M., Costa F. et al.: «Studio nazionale di prevalenza degli anticorpi anti-HIV nei neonati». Sesto Progetto di Ricerche sull'AIDS, Istisan 93/12, pag. 69, 1993;
- 9) Tables Scientifiques ed. Ciba-Geigy., Sa, Bale, Suisse;
- 10) Visco G.: «Sieroprevalenza per HIV in reclute della Marina Militare». Atti del V Convegno Nazionale ANLAIDS (In press), Cagliari 1-3 dicembre 1991;
- 11) Mazzotta F., Di Pietro M., Balocchi E. et al.: «Sieroprevalenza per HIV in sottopopolazioni sentinella». Sesto Progetto di Ricerche sull'AIDS, Istisan 93/12, pag. 86, 1993.



## SIEROEPIDEMIOLOGIA DELL'INFEZIONE DA HCV IN UNA POPOLAZIONE MASCHILE DI DONATORI DI SANGUE

F. Tripaldi

A. Esposito

A.M. Di Virgilio

C. Molica\*

### INTRODUZIONE

La nosografia delle epatiti virali da virus primitivamente epatotropi è stata ampiamente ridisegnata negli ultimi anni grazie alle nuove scoperte in campo virologico ed immunodiagnostico.

In particolare, il gruppo "indistinto" delle epatiti nonA-nonB ha ricevuto finalmente una più precisa descrizione con l'individuazione delle epatiti C, E, F(1).

Particolare rilievo, in tale contesto, ha assunto lo studio della infezione da virus epatite C (HCV).

L'HCV è ormai riconosciuto come il più importante agente eziologico dell'epatite nonA-nonB sia post-trasfusionale che sporadica. Notevoli progressi sono stati compiuti per definirne la tassonomia e la biologia. L'HCV è oggi inquadrato fra i virus RNA e presenta molte analogie con i virus della Famiglia delle Togaviridae e con i Pestivirus animali (11).

Sono stati descritti vari genotipi del virus con diversa distribuzione geografica.

Manca finora, però, una diretta evidenza morfologica della struttura virale.

Lo studio epidemiologico si è basato sull'uso estensivo di test per evidenziare gli anticorpi verso gli antigeni strutturali e non strutturali del virus (5) (7).

Un ruolo fondamentale è stato svolto dagli studi sui donatori di sangue. La riconosciuta importanza della trasmissione parenterale ha, infatti, imposto sin dal 1991 lo screening sistematico dei donatori, i quali hanno costituito un importante serbatoio per la raccolta dei dati.

Il presente studio si inserisce in questo filone ed intende dare un contributo alla conoscenza epidemiologica dell'infezione da HCV in una fascia di popolazione in età giovanile.

### MATERIALI E METODI

Dal 1° giugno 1992 al 31 maggio 1993 presso il Servizio di Immunoematologia e Trasfusione dell'Ospedale di Spoleto sono stati sottoposti a ricerca degli anticorpi contro il virus dell'epatite C 676 donatori di sangue di età compresa tra i 18 ed i 26 anni (età media 22,9  $\pm$  1,4), tutti di sesso maschile.

In questa popolazione la ricerca degli anticorpi contro il virus dell'epatite C è stata effettuata con l'EIAgen DETECT HCV-Ab Kit della IFCI Clone Systems S.p.A. che è costituito da un insieme di reattivi liquidi e da una fase solida sulla quale sono stati adsorbiti dei peptidi sintetici rappresentanti gli epitopi immunodominanti delle proteine del virus C.

Tutti i sieri ripetutamente positivi al test di screening sono stati valutati con il test di conferma Chiron RIBA HCV test system di 2<sup>a</sup> generazione dove i singoli antigeni ricombinanti HCV (5-1-1, c100.3, c33c e c22.3) sono immobilizzati come bande singole su strisce di nitrocellulosa, che rappresentano la stessa matrice impiegata nella metodica immunoblot.

### RISULTATI

Sul totale dei 676 donatori, 3 pari allo 0,44% sono risultati ripetutamente positivi al test di screening di cui 1 di 23 anni e 2 di 25 anni. Solo 1 di questi 3 è stato confermato alla metodica immunoblot RIBA (positività netta alla c22.3 ed alla c33c), mentre gli altri 2 sono risultati indeterminati per la presenza della sola proteina del core c22.3. Dei 150 donatori che hanno presentato un'età inferiore ai 20 anni, nessuno ha presentato la positività al test di screening per gli anticorpi contro il virus dell'epatite C.

(\*) Ufficiale Medico Corpo Sanitario Aeronautico.



## DISCUSSIONE

La prevalenza di infezione HCV nei donatori di sangue in Italia è stata oggetto di vari studi che indicano valori compresi fra 0,75%-1,3% senza differenze regionali significative. Il fenomeno è probabilmente sottostimato perché si tratta di studi condotti con ricerca del solo anti C 100-3 e quindi gravati da una certa percentuale di falsi negativi (10) (19).

Si tratta inoltre di risultati non stratificati per età. Nel nostro lavoro la prevalenza riscontrata su una fascia ben definita di età (18-26) ha dato un valore di 0,44%.

Considerando solo i casi confermati dal test di conferma immunoblot si scende allo 0,15%. La prevalenza in età inferiore ai 20 anni è 0%.

Si tratta perciò di risultati significativamente inferiori a quelli sopra riportati.

È suggestivo attribuire la differenza all'unico fattore discriminante, costituito dall'età.

Se tale dato venisse confermato ulteriormente si potrebbe concludere per un aumento della prevalenza correlato all'età. Questa nozione ha implicanze rilevanti anche per l'individuazione della via di trasmissione.

Si confermerebbe in sostanza la scarsa rilevanza della diffusione "ambientale" (che porta a tassi di sieroprevalenza elevati già in età giovanile come nel CMV o nell'HAV) e si sottolineerebbe il ruolo dei contatti sessuali e della via parenterale.

Il nostro contributo viene pertanto ad inserirsi nel dibattito scientifico sui molteplici problemi ancora aperti in tema di infezione da HCV di seguito brevemente accennati.

Sul piano epidemiologico la descrizione dell'infezione è ancora largamente incompleta. L'incidenza, cioè i nuovi casi/anno, è praticamente sconosciuta.

La prevalenza è ben conosciuta per alcune situazioni patologiche quali: le epatiti acute e croniche NANB, le ECA autoimmuni e la crioglobulinemia mista (11) (13).

Essa è altresì nota per le categorie con "comportamenti a rischio" (3).

Meno chiara è la situazione nella popolazione generale dove i dati indicano percentuali di sieropositività tra lo 0,8%-1,5% ma è probabile un'ampia sottostima del fenomeno (4) (3) (14).

Circa le modalità di trasmissione deve essere meglio studiato il problema della trasmissione sessuale

e "verticale".

Recentemente, Napoli ha affermato che la trasmissione verticale *non appare rilevante* ed ha sottolineato invece la possibilità di trasmissione intrafamiliare, senza distinzione fra trasmissione parenterale, sessuale, orizzontale (12).

Bresters ed altri hanno considerato trascurabile il rischio di trasmissione sessuale, in disaccordo con altri Autori (14) (16). Anche il rilievo di "case-report" su anomale aggregazioni di sieroprevalenza in popolazione non a rischio invitano ad approfondire l'argomento (18).

Sul piano clinico il riscontro di sieropositività con quadro clinico umorale normale (come di regola riconosciuto nei donatori sieropositivi) è tuttora di difficile valutazione.

È infatti nota la difficoltà di monitorare l'infezione da HCV su base clinico-laboratoristica nei soggetti con epatopatia già accertata o in trattamento con Interferon (8).

Il problema si presenta ancora più complesso in soggetti "sani", eccezion fatta per la sieropositività. Sono soggetti realmente sani o malati che sfuggono alla diagnosi? (15).

Recentemente Alberti ha indicato una forte associazione fra HCV-RNA e patologia epatica anche in presenza di ALT/AST normali (2).

Tuttavia, l'introduzione della ricerca dell'HCV-RNA mediante PCR non ha risolto completamente il problema per i limiti connessi alla metodica soprattutto in termini di specificità (tasso elevato di falsi positivi) e la ricerca sta tentando di affinare ulteriormente questa metodica (9) (13) (17).

Difficoltà ulteriori vengono anche dalla particolare biologia del virus presente a basso titolo in circolo e soggetto a periodi di "eclissi" durante i quali resta presente all'interno del midollo osseo emopoietico e del fegato (con conseguenti "falsi negativi").

Da qui la ricerca di altri markers di "attivazione HCV/correlata" per esempio nel campo delle interleuchine (6).

Da qui, altresì, la ricerca di criteri per porre la corretta indicazione all'eventuale terapia con IFN.

Per tutti questi problemi lo studio sui donatori di sangue potrà dare preziose informazioni.

I donatori di sangue abituali sono, infatti, soggetti già screenati per i c.d. "comportamenti a rischio" ed altre patologie.

Rappresentano dunque un campione della popola-



zione generale sana, ben caratterizzata e facilmente arruolabile in studi longitudinali.

**Riassunto.** — La reale prevalenza dell'infezione da HCV nella popolazione generale non è ancora completamente conosciuta.

Gli AA. presentano i risultati ottenuti su un campione di donatori di sangue di sesso maschile.

La prevalenza è di 0,15% positivi confermati. L'età può spiegare il risultato nettamente inferiore a quello riportato da altri AA. I problemi relativi alla epidemiologia e trasmissione dell'HCV richiedono comunque ulteriori studi.

**Résumé.** — La prépondérance réelle de l'infection par HCV dans la population générale n'est pas encore complètement connue.

Les Auteurs présentent les résultats obtenus sur un échantillon de donneurs de sang de sexe masculin.

La prépondérance est de 0,15% positifs confirmés. L'âge peut expliquer le résultat clairement inférieur à cela référé par d'autres Auteurs. Les problèmes de l'épidémiologie et de la transmission du HCV ont besoin toutefois d'autres études.

**Summary.** — The true prevalence of HCV infection in general population is not fully known.

The Authors explain the results obtained in a population of young male blood donors.

Prevalence obtained is 0,15% confirmed positive and is less than mean value of other AA. Age is the unique factor which may explain the result. Much more research is necessary to achieve a complete acknowledgement of HCV epidemiology.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) AA.VV.: «The A to F of Viral Hepatitis». *Lancet*, 336, 1158-1161, 1990;
- 2) Alberti A., Morsica G. et al.: «Hepatitis C Viraemia and liver disease in Symptom - Free individuals with anti-HCV». *Lancet*, 340, 697-698, 1992;
- 3) Campello C., Majori S., Poli A.: «Seroepidemiology of HCV infection in a prison community». *Journal of preventive Medicine and Hygiene, J. Prev. Med. Hyg.*, 33, 1/2, 25-28, 1992;
- 4) Campello C., Poli A., Majori S. et al.: «Prevalence of anti-HCV Antibodies in subjects at different risk from north-east». *J. Prev. Med. Hyg.*, 32, 57-62, 1991;
- 5) Choo Q.L., Kuo G. et al.: «Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne nonA-nonB viral hepatitis genome». *Science*, 244, 359-361, 1989;
- 6) Hill D.B. et al., *Hepatology*, 18, 576-580, 1993;
- 7) Kuo G., Cho Q.L., et al.: «An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human nonA-nonB hepatitis». *Science*, 244, 362-364, 1989;
- 8) Lau J., Mizokami M., et al.: «Discrepancy between biochemical and virological responcy to interferon - (alfa) in chronic hepatitis C». *Lancet*, 342, nov. 13, 1208-1209, 1993;
- 9) Li X., De Medina, et al.: «Comparison of assays for HCV-RNA», *Lancet*, 342, Nov. 6, 1174-1175, 1993;
- 10) Mele A., Rapicetta M., et al.: «Seieva - Rapporto annuale 1990». Rapporto ISS Istisan 92/2, 2, 24, 1992;
- 11) Murru, Franco A., et al.: «Significato clinico e valutazione comparativa dei markers dell'epatite da virus C (HCV)». *Riv. Med. Aer. e Sp.*;
- 12) Napoli N., et al., *Europ. J. Epidemiol.*, 9, 629, 1993;
- 13) Novati R., Morsica G., et al.: «A comparison of DNA enzyme immunoassay and radioactive probe hybridization for the detection of HCV amplification products». *J. Prev. Med. Hyg.*, 33, 3/4, 71-74, 1992;
- 14) Peano G.M., Fenoglio L.M., et al.: «Trasmissione eterosessuale del virus C dell'epatite tra membri di gruppi familiari in assenza di fattori di rischio». *Br. Med. J.*, 18, 96-99, 1993;
- 15) Persico M., et al.: «Alanine aminotrasferase measurements and histological disease in hepatitis C». *Lancet*, 342, Nov. 27, 1369-1370, 1993;
- 16) Rice P.S., et al.: «Heterosexual transmission of hepatitis C virus». *Lancet*, 342, 23 Oct., 1052, 1993;
- 17) Suzuki K., et al.: «Detection of Hepatitis C virus core antibody and Hepatitis C virus RNA by polimerase chain reaction in nonA-nonB liver disease. Its correlation with C100-3 Antibody». *Nagoya Med. J.*, 38, 1, 21-32, 1993;
- 18) Tripaldi F., et al.: «Rilievo di un elevato tasso di prevalenza di anticorpi anti-HCV in un gruppo di donatori di sangue». *G. Mal. Inf. Par.*, 45, 3, 265-268, 1993;
- 19) Zotti C., Di Tommaso S., et al.: «Post-transfusion NANB hepatitis following cardiovascular surgery in an Italian center». *J. Prev. Med. Hyg.*, 33, 3-4, 91-96, 1992.



## ALCOOLISMO E SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ Un'ipotesi patogenetica

L. Pastena\*

A. Ceddia\*\*

G. Mainardi\*\*\*

A. Pisani\*

### INTRODUZIONE

La GBS è una malattia caratterizzata da un processo infiammatorio delle Fibre Nervose Periferiche (FNP). Di norma, tale sindrome è considerata una poliradicoloneurite subacuta accompagnata da una dissociazione albuminocitologica. Questa definizione, tuttavia, non permette una chiara identificazione della malattia che, infatti, può essere dovuta a svariate cause, come sostanze esacarboniose (solventi volatili), deficit nella sintesi delle porfirine (Porfiria Acuta Intermittente), angina o miocardite difterica, poliomielite, botulismo, intossicazioni da piombo o altre neuropatie tossiche (dapsone ed esteri organofosforici).

Inoltre, nella GBS si possono identificare come cause patogene, o almeno presunte tali, le comuni infezioni virali del tratto respiratorio, i traumi, le operazioni chirurgiche, le complicanze a seguito di vaccinazione (1) oppure niente di tutto questo.

In aggiunta agli agenti infettivi, la GBS mostra un'associazione con un particolare genotipo (HLA B8; RD3) e con cambiamenti nell'assetto del sistema linfocito-monocitario, riguardanti sia la porzione cellulo-mediata che umorale (2).

In pazienti che fanno cronico abuso di alcool etilico il cambiamento nel sistema immunitario è spesso simile a quello che si manifesta in pazienti affetti da GBS. Sono da annoverare l'incremento delle Immunoglobuline (Ig) (3, 4, 5), la considerevole produzione di fattori mitogeni come le linfocine e l'interleuchina 2 (6), la iperreattività dei linfociti CD4 contro le proteine delle FNP (7, 8, 9) e, al contrario, la scarsa reattività dei CD8.

Inoltre, molti Autori hanno riscontrato sia in campo sperimentale che clinico una alterazione della

BEE provocata da un abuso cronico di alcool etilico. Questa lesione appare anche nella GBS e presenta le stesse caratteristiche, cioè un aumento del contenuto proteico accompagnato dalla presenza di scarse cellule nel liquor ed un infiltrato macrofago-monocitario attorno alle guaine mieliniche.

Partendo da queste osservazioni, perciò, intendiamo descrivere il caso di sei pazienti alcoolisti cronici ed affetti da GBS, con lo scopo di individuare un possibile ruolo causale dell'alcool etilico nella patogenesi della stessa GBS.

### MATERIALI E METODI

Sono stati individuati in un gruppo di 322 alcoolisti cronici, osservato presso il "Centro Alcoolisti" dell'Università di Roma "La Sapienza", i sei pazienti compresi nello studio (di età compresa tra i 25 e i 62 anni) affetti da GBS. Lo studio è stato portato avanti per la durata di 12 mesi e tutti i pazienti che vi sono stati inclusi presentavano una storia di alcoolismo di almeno due anni.

L'osservazione neurologica è stata mantenuta per una settimana almeno dall'esordio della sintomatologia.

Per valutare l'entità delle lesioni delle FNP, sono stati effettuati esami elettrofisiologici (velocità di conduzione sensoriale e motoria) ed elettromiografici.

I pazienti sono stati sottoposti a punture lombari seriate, effettuate settimanalmente per la durata della fase acuta (durata media: 4 settimane).

Sono stati estratti 6 ml di liquor e 5 ml di sangue alla volta. Sul liquor sono stati effettuati i seguenti esami: conta delle cellule, VDRL, dosaggio del glu-



cosio e proteine totali, albumina ed immunoglobuline.

Il dosaggio dell'albumina, IgG e IgA nel liquor e nel siero e delle IgM nel siero è stato effettuato tramite immunoprecipitazione. I valori normali per il siero sono: IgG da 350 a 1900 mg%; IgA da 60 a 330 mg%; IgM da 45 a 145 mg%; per il liquor: IgG da 2 a 5 mg%; IgA da 0 a 0.4 mg%. Il rapporto di albumina liquor/siero, Q(A), è stato utilizzato come indicatore del danno della BEE (13) e gli indici IgG e IgA come una misura della sintesi di Immunoglobuline entro il Sistema Nervoso Centrale (13, 14). Valori di Q(A), IgG ed IgA pari o superiori a 7.8x-10 per Q(A), 0.70 per IgG index e 0.60 per IgA index sono stati considerati anormali.

## RISULTATI

Nonostante la GBS sia una malattia piuttosto rara nella popolazione normale (2.5 casi su 100.000 soggetti normali), si è presentata con una frequenza maggiore nel nostro gruppo di pazienti alcoolisti (1.8%). In base alle nostre osservazioni, la GBS rappresenta l'aspetto clinico più importante. Solo nei pazienti 1 e 6 la sindrome è stata accompagnata da un modesto coinvolgimento epatico. Tutti i pazienti compresi nel nostro studio hanno mostrato episodi di debolezza muscolare e parestesie che comparivano nello spazio di 48-72 ore per arrivare a una durata media di 10-14 giorni (Tabella 1). Gli arti inferiori si sono dimostrati i più colpiti e solo i casi 3 e 5 hanno mostrato una concomitante affezione degli arti inferiori e superiori. Il danno delle fibre nervose è stato provato dalla presenza di alterazioni della sensibilità dolorifica e riduzione della pallestesia e dei riflessi osteotendinei agli arti inferiori di tutti i pazienti esaminati. Alterazioni sfinteriche sono state osservate solo nel paziente N. 2.

Si sono presentate manifestazioni dolorose agli arti inferiori in tutti i casi che hanno mostrato una sintomatologia di tipo poliradicolitico. Inoltre, il paziente n. 3 ha riportato alterazioni della II e III branca del Trigemino associate a parestesia e nevralgia.

L'esame elettromiografico ha registrato cambiamenti nei potenziali muscolari, caratterizzati da riduzione della morfologia e dell'estensione e potenziali di fibrillazione perfino in assenza di stimolazione (Tabella 1), simili a quelli che si riscontrano nelle

Tabella 1 — Sono elencati tutti i segni clinici.

Il numero (da 1 a 4) mostra il grado di compromissione, dove 0 = assenza di sintomatologia e 4 = sintomatologia evidente. A.S. = Arti Superiori; A.I. = Arti Inferiori; N.C. = Nervi Cranici.

Caso	1	2	3	4	5	6
Età	25	39	60	30	47	54
Sesso	M	F	M	M	M	M
Assunzione di etanolo (g/die)	130	150	130	160	240	225
Sintomi acuti	4	3	3	3	0	0
Parestesie A.S.	2	1	4	3	4	2
Parestesie A.I.	4	3	4	4	4	4
Parestesie N.C.	0	0	4	0	0	0
Dolore	4	4	2	4	4	4
Alterazioni sensitive	3	3	3	3	4	4
Alterazioni sfinteriche	0	2	0	0	0	0
R.O.T. A.S.	0	0	4	0	4	2
R.O.T. A.I.	4	4	4	4	4	4
Denervazione all'EMG	3	3	3	3	3	3
Conduzione motoria A.S.	4	4	4	4	4	3
Conduzione motoria A.I.	4	4	4	4	4	4
Conduzione sensitiva A.S.	0	0	0	4	0	0
Conduzione sensitiva A.I.	0	0	0	4	0	0
Latenza A.S.	4	0	4	4	0	0
Latenza A.I.	4	0	4	4	0	0

alterazioni del neurone periferico.

Questo fenomeno è stato costantemente osservato in quelle regioni muscolari in cui la sintomatologia cominciava clinicamente ad apparire. Tutti i pazienti hanno inoltre mostrato una sostanziale modificazione della velocità di conduzione delle fibre motorie agli arti superiori ed inferiori. Un risultato simile è stato ottenuto testando la latenza di stimolazione nei casi n. 1, 3, 4. La velocità di conduzione sensitiva è risultata alterata solo nel paziente n. 4.

L'incremento di permeabilità della BEE, misurato tramite Q(A), e la dissociazione albumino-citologica si sono dimostrati reperti costanti in questi pazienti

(Tabella 2). Il costante reperto della dissociazione albumino-citologica con aumento delle proteine liquorali differenzia nettamente i casi riportati dalla polinevrite alcolica acuta o subacuta che può far pensare ad una GBS (14). Mentre l'insorgenza acuta e la evoluzione rapida dei sintomi dei pazienti n. 5 e 6 possono farla distinguere dalla polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica, gli studi elettrofisiologici hanno molto in comune tra le due entità nosologiche (15). I nostri pazienti hanno avuto una risoluzione completa dei sintomi acuti e ciò costituisce un criterio diagnostico per la GBS (15). Il dosaggio delle IgG sieriche ha mostrato che 5 pazienti su 6 presentavano valori elevati di IgA o IgM o di entrambi. Due pazienti hanno mostrato una sintesi intratecale di IgG o IgA; una sintesi intratecale di IgG si è presentata nel paziente n. 3, di IgA nel n. 2.

## DISCUSSIONE

Da quanto è stato detto sopra, si ricava che tutti i nostri pazienti hanno riportato delle lesioni più o meno evidenti della BEE (Fig. 1) anche se non si può stabilire se tale lesione sia stata causata da una azione diretta dell'alcool etilico sulle meningi, oppure da uno dei vari agenti eziologici identificati nella GBS. In base a ricerche condotte sui ratti (11), l'iniezione di

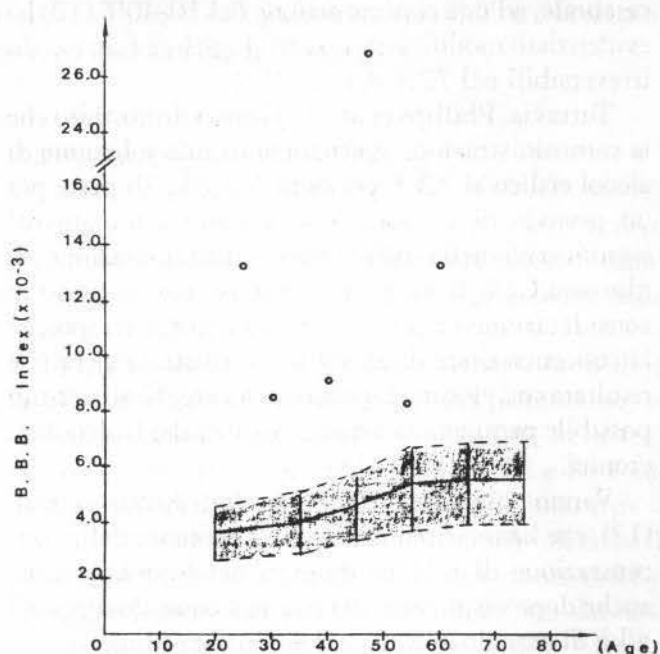


Fig. 1 - L'area ombreggiata mostra i valori normali dell'indice di BEE. Il cerchio mostra il valore dell'indice di BEE nei pazienti.

alcool direttamente nella carotide induce nel 30% dei casi un'alterazione della BEE ed il conseguente passaggio di albumina dal siero al liquor. Inoltre, anche la somministrazione locale di etanolo nella corteccia

Tabella 2 - Reperti di laboratorio normali valutati attraverso la puntura lombare.

Concentrazione proteica liquorale = mg/100 ml; Cellule presenti nel liquor = numero/100 ml; IgG sieriche = 350-1900 mg/100 ml; IgG liquorali = 2-5 mg/100 ml; IgA sieriche = 60-330 mg/100 ml; IgA liquorali = 0-0.4 mg/100 ml; IgM sieriche = 45-145 mg/100 ml; IgM liquorali = 0.05-0.25 mg/100 ml

Paziente	1	2	3	4	5	6
Proteine liquor	92	56	128	53	196	45
Cellule liquor	1	6	1	1	2	1
Q(A) 10 <sup>3</sup>	<u>13.4</u>	<u>9.25</u>	<u>13.4</u>	<u>8.52</u>	<u>27.1</u>	<u>8.4</u>
IgG index	0.61	0.51	0.85	0.46	0.65	0.45
IgA index	0.32	<u>0.74</u>	0.45	0.36	0.18	0.58
IgG siero	450	700	1380	910	1090	820
IgG liquor	<u>6.6</u>	3.3	<u>10.4</u>	<u>5.6</u>	<u>10.5</u>	3.1
IgA siero	288	205	<u>375</u>	<u>420</u>	<u>405</u>	268
IgA liquor	<u>1.25</u>	<u>1.3</u>	<u>2.2</u>	<u>1.3</u>	<u>2.0</u>	<u>1.3</u>
IgM siero	70	<u>163</u>	78	<u>385</u>	80	<u>145</u>



cerebrale, ad una concentrazione del 10-40% (10) ha evidenziato modificazioni morfologiche e funzionali, irreversibili nel 72% dei casi (16).

Tuttavia, Phillips et al. (17) hanno dimostrato che la somministrazione giornaliera di una soluzione di alcool etilico al 7,5% per ogni 5,2 g/kg di peso, per un periodo di sei mesi non apporta cambiamenti significativi nella BEE dopo somministrazione di glucosio C14. Il medesimo Autore non ha preso in considerazione i risultati di studi precedenti, poiché la concentrazione di alcool somministrata ai ratti è risultata così elevata da portarli a morte. Non è quindi possibile paragonarla a quella assunta dagli alcoolisti cronici.

Vanno poi menzionati gli studi di Eriksson et al. (12), che hanno riscontrato un incremento della concentrazione di L-Dopa esogena nel liquor di ratti, anche dopo assunzione di etanolo a basso dosaggio (2 g/kg di etanolo al 20% per via intraperitoneale).

Sebbene i dati sperimentali non portino ad una conclusione certa, in studi clinici è stato notato che una quantità di etanolo pari a 2g/kg/die, e forse anche meno, è sufficiente ad indurre alterazioni evidenti nella BEE. Infatti, nei soggetti esaminati la quantità totale di etanolo era compresa tra 130 e 240 g/die con assunzione media di 2,45 g/kg/die.

L'azione dell'alcool sulle membrane cellulari è ben nota (10, 18, 19) e si svolge attraverso processi di lipoperossidazione, produzione di radicali liberi, ossidazione di gruppi sulfidrilici, depauperazione di enzimi e cofattori della glicolisi aerobia con conseguente riduzione dell'energia disponibile per la pompa ionica di membrana. Tuttavia, l'alcool può essere annoverato anche tra i cofattori presenti nella patogenesi della GBS. Può, infatti, modificare le proteine superficiali delle FNP o permettere le penetrazioni di particelle virali che possono attivare ed aumentare i processi infiammatori. Oppure può avere un effetto tossico sulle fibre nervose, provocando la rottura della guaina mielinica e la successiva esposizione di porzioni antigeniche a partire dalle proteine che costituiscono le FNP (20).

Infatti, sono ben conosciuti i numerosi effetti derivanti dalla riduzione di svariati enzimi e cofattori del metabolismo della FNP nel corso di intossicazione cronica da etanolo. In particolare, il deficit di Tiamina produce lesioni simili a quelle osservate nella GBS (21). Inoltre, un'alterazione della BEE potrebbe permettere la penetrazione in circolo di

porzioni proteiche, o di proteine "in toto" (22), che porterebbero alla formazione di anticorpi contro le fibre nervose periferiche (23).

È stata notata un'associazione della GBS con le infezioni del primo tratto respiratorio e con le vaccinazioni (1). In questo caso, l'intossicazione alcoolica cronica gioca con doppio ruolo: può, infatti, facilitare la penetrazione dei virus nel SNC attraverso la BEE danneggiata, rendendo più facile una lesione delle fibre nervose.

In secondo luogo, tutti gli alcoolisti cronici mostrano un'evidente alterazione della crasi ematica: nella produzione di piastrine fino alla trombocitopenia (24); nelle attività dei leucociti, soprattutto nella chemiotassi, nella fagocitosi, nella capacità di adesione e nella morte intracellulare (25, 26), anche se questi dati non sono ancora certi (27).

Soprattutto, però, sia negli alcoolisti cronici che nei pazienti affetti da GBS l'immunità umorale, come quella cellulo-mediata, mostra evidenti modificazioni (28).

In nessuno dei nostri pazienti abbiamo osservato un episodio infettivo precedente la poliradicolonevrite, mentre i loro livelli anticorpali erano tutti al di sopra della norma (Tabella 2); in particolare, le IgA liquorali erano elevate nel 100% dei casi, quelle plasmatiche nel 50%. Valori liquorali patologici di IgG erano presenti nel 66,6%, mentre quelli plasmatici si mostravano elevati ancora nel 50%. Sfortunatamente non abbiamo valutato la presenza di IgE, di solito elevate nell'alcoolismo, nel siero e nel liquor (5, 6); questi dati devono essere riiferiti alla riduzione dei linfociti T suppressor e concomitante aumento dei T helper (29).

Lo squilibrio T helper/T suppressor (30) si verifica pure in pazienti non affetti da GBS; lo stimolo prodotto sui T helper (30) conduce a una produzione incontrollata e disorganizzata dei linfociti in esame, quando vengono testati con normali mitogeni (PHA, Con A) o coltivati in vitro in presenza di proteina P2 (6, 7, 8, 9). Inoltre, l'attivazione dei T helper porta un'aumentata produzione di linfocine sieriche ed Interleuchina 2 (IL2) sia nell'alcoolismo cronico che nei pazienti affetti da GBS (31, 32). Da ultimo, la produzione di linfocine può stimolare il sistema monocito-macrofagico che produce un fattore solubile responsabile dell'attivazione della via estrinseca della coagulazione. Tale fattore, detto di Attività Procoagulante Macrofagica (MPCA) (32) è rilasciato

dai macrofagi intorno alla guaina mielinica delle FNP alterate (34, 35) e porta alla deposizione di fibrina attorno alle stesse. In conclusione, qual è il ruolo di anticorpi e auto-anticorpi nella patogenesi della GBS in caso di alcoolismo?

Non c'è uniformità di consensi sull'ipotesi che l'intensificata produzione di (auto) anticorpi contro antigeni virali e proteici delle FNP (1, 39) permetta la formazione di complessi immuni responsabili della flogosi delle radici nervose nella porzione intradurale. Tuttavia, è certo che può essere isolata una grande quantità di anticorpi o autoanticorpi sia nell'alcoolismo cronico che nella GBS (37, 38, 39), a sostegno della genesi immunopatogenetica di lesioni anche in altri organi. Inoltre, nella fase acuta della GBS, la plasmateresi e l'uso di immunoglobuline per via endovenosa (40), con la loro competizione con le molecole MHC I ed il blocco delle citochine e linfocine delle cellule T attivate (41, 42) provano "ex adiuvantibus" un ruolo degli immunocomplessi nella patogenesi della malattia (39). Infatti, bisogna notare che sono lese soprattutto le vie motorie (mieliniche)

piuttosto che quelle sensitive (la mielina è attaccata dagli immunocomplessi).

## CONCLUSIONE

Considerando il possibile ruolo dell'alcool etilico nella patogenesi della GBS, sono state avanzate alcune ipotesi. Tali ipotesi sono state schematizzate nella Fig. 2.

L'azione nociva può svolgersi contro la BEE o contro il sistema immunitario. Nel primo caso, si ipotizzerà una maggiore permeabilità ai virus, autoantigeni, costituiti dalle proteine P2 e P0 e dal galattosil-cerebroside (Gal-C) e agli anticorpi o autoanticorpi prodotti dai B linfociti stimolati dai T helper. Il secondo, ma molto più importante meccanismo d'azione è rappresentato dall'azione dannosa che ha l'alcool sul sistema immunitario (predisposizione genetica?). Infatti, una evidente depressione dell'attività dei T suppressor permette ai T helper di stimolare i linfociti B, che producono

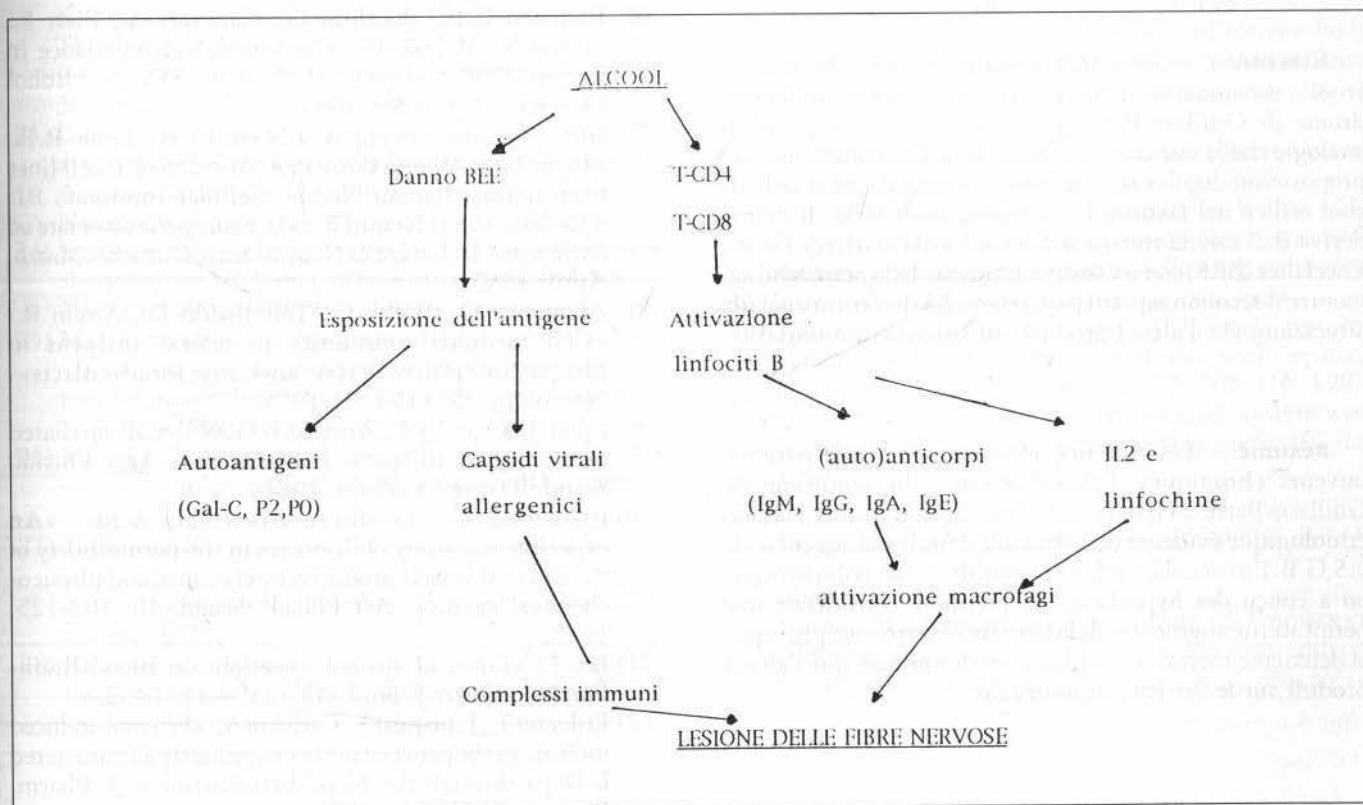


Fig. 2



anticorpi e autoanticorpi in quantità anomale, e portano alla formazione di complessi immuni che si depositano successivamente nelle FNP.

Gli stessi linfociti B attivano, poi, un processo di autostimolazione, dal momento che le linfocine danno origine ad un continuo sviluppo di linfociti CD4. Infine, la sintesi di linfocine e IL2 aumenta l'attività macrofagica; a dimostrazione di questo si è registrato un aumento della produzione di MPCA. La presenza nella GBS e nelle altre forme demielinizzanti di infiltrati monocito-macrofagici, soprattutto nelle fasi subacute, mostra il ruolo reale di queste cellule nella guaina mielinica, dove sono responsabili della deposizione di fibrina e della rottura della normale struttura delle FNP.

Tuttavia, rimane da chiarire se l'alcool, tramite l'alterazione del normale equilibrio del sistema immunitario, o se la pura lesione meccanica della BEE e la conseguente esposizione di strutture antigeniche siano le noxe patogene primitive che conducono poi alla GBS clinicamente evidente. Probabilmente, tutti questi meccanismi di lesione agiscono contemporaneamente od in stretto ordine cronologico.

**Riassunto.** — Sono stati descritti sei casi di pazienti cronici consumatori di alcool etilico e portatori della sindrome di Guillain-Barré (GBS), riportando le possibili analogie che le due condizioni morbose presentano. È stato proposto un duplice meccanismo d'azione da parte dell'alcool etilico nel favorire l'insorgenza della GBS. Il primo deriva dall'azione tossica dell'alcool sulla Barriera Emato Encefalica (BEE) con successivo aumento della permeabilità, mentre il secondo aspetto patogenetico è determinato dalle alterazioni che l'alcool produce sul sistema immunitario.

**Résumé.** — Les Auteurs décrivent six cas de patients buveurs chroniques d'alcool atteints du syndrome de Guillain-Barré (SGB). Ils ont le but de déterminer l'action étiologique évidente de l'éthanol dans la pathogenèse de la S.G.B. En considérant le rôle possible de l'alcool éthylique, on a conçu des hypothèses: la première considèrerait une perméabilité augmentée de la barrière hémato-encéphalique; la deuxième mettrait en évidence les dommages que l'alcool produit sur le système immunitaire.

**Summary.** — The Authors describe six cases of patients who are chronic alcoholic drinkers affected by Guillain-Barré Syndrome (GBS), in the attempt of determining a

manifest aethiological action of ethanol in the pathogenesis of GBS. Considering the possible role of the ethyl alcohol, some hypotheses have been made: the first one hypothesised a major Blood Brain Barrier (BBB) permeability, the second one emphasized the imbalance that the alcohol has on the immunity system.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Keenlyside R.A., Schonberger L.B., Bregman D.J., Sullivan Bolyai J.Z.: «Fatal Guillain-Barré Syndrome after the national influenza immunization program». *Neurology* 30: 929-33, 1980;
- 2) Gorodezky C., Varela B., Castro-Escobar L.E., Chavez-Negrete A., Escobar-Guitierrez A., Martinez-Mata J.: «HLA-DR in Mexican patients with Guillain-Barré Syndrome». *J. Neuroimmunol.* 4: 1-7, 1983;
- 3) Hallgren R., Lundin L.: «Increase Total Serum IgE in Alcoholics». *Acta Med. Scand.*, 213: 99-103, 1983;
- 4) Sugerman A.A., Southern L.D., Curran J.F.: «A study of antibody levels in Alcoholic Depressive and Schizophrenic patients». *Ann. Allergy*, 48: 166-71, 1982;
- 5) Majumdar S.K., Shaw G.K., O'German P., Aps E.J., Thompson A.D.: «Assessment of serum autoantibody status in chronic alcoholic patients. Is it useful?». *Drug Alcohol Depend*, 9: 265-68, 1982;
- 6) Bonanno G.B., Bocchini G., Canevari A., Pieri F., Ferrini S., Meliolo G.: «Immunological imbalance in uncomplicated chronic alcoholism». *Drug Alcohol Depend*, 12: 196-89, 1983;
- 7) Burns J., Rosenawig A., Zweiman B., Lisak R.P.: «Isolation of Myelin Basic Protein-reactive T-cell lines from normal human blood». *Cellular Immunol.* 81: 435-404, 1983) Nemni R.: «Le neuropatie associate ad anticorpi». *La lettera di Neuroscienze Cliniche*. Marzo, Aprile 1992;
- 8) Abramsky O., Webb C., Teitelbaum D., Arnon R.: «Cell mediated immunity to neural antigens in idiopathic polyneuritis and myeloradiculitis». *Neurology* 25: 1154-59, 1975;
- 9) Iqbal A., Oger J.J.F., Arnason B.G.W.: «Cell mediated immunity in Idiopathic Polyneuritis». *Acta Physiol. Scand.* 9 (suppl.): 65-69, 1981;
- 10) Browman T., Lindberg-Browman A.M.: «An experimental study of disorders in the permeability of the cerebral vessels produced by chemical and physico-chemical agents». *Acta Physiol. Scand.* 10: 102-125, 1945;
- 11) Lee J.: «Effect of alcohol injections on Blood-Brain-Barrier». *Quart J. Stud. Alc.* 23: 4-15, 1962;
- 12) Eriksson T., Liljequist S., Carlsson A.: «Ethanol-induced increase in the penetration of exogenously administered L-Dopa through the blood-brainbarrier?». *J. Pharm. Pharmacol.* 31: 636, 1979;
- 13) Tibbling G., Link H., Ottman S.: «Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I,

- establishment of reference values». *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 37: 385-90, 1977;
- 14) Tarabaud F., Vallat J.M., Hugon J., Ramiandrisoa H., Dumas M. and Signoret J.L.: «Acute or subacute alcoholic neuropathy mimicking Guillain-Barré syndrome». *J. Neurol. Sci.* 97: 195-205, 1990;
  - 15) Parry G.J.: «Guillain-Barré Syndrome». Thieme Medical Publishers, New York, 1993;
  - 16) Rapaport S.I., Ohno K., Fredericks W.R., Pettigrew K.D.: «Regional cerebrovascular permeability to C14 sucrose after osmotic opening of the blood-brain-barrier». *Brain Res* 150: 653-57, 1978;
  - 17) Phillips S.C.: «Does ethanol damage the blood-brain-barrier?». *J. Neurol. Sci* 50: 81-87, 1981;
  - 18) Jonhson D.A., Lee N.M., Cooke R., Loh H.: «Adaptation to ethanol-induced fluidization of brain lipid-bilayers. Cross tolerance and reversibility». *Mol Pharmacol.* 17: 52-55, 1980;
  - 19) Rosengren L.E., Persson L.I.: «Influence of ethanol and dexamethazon on blood-brain-barrier dysfunction to albumin». *Acta Neurol. Scand.* 59: 119-26, 1979;
  - 20) Whitaker J.N.: «The protein antigens of Peripheral Nerve Myelin». *Ann Neurol.* 9 (suppl.): 56-64, 1981;
  - 21) Yonezawa T., Iawanami H.: «An experimental study of thiamine deficiency in nervous tissue, using tissue culture technics». *J. Neuropath Exp. Neurol.* 25: 362-72, 1966;
  - 22) Hughes R.A.C., Gray I.A., Gregson N.A., Kadlubowsky M., Kennedy M., Leibowitz S., Thompson H.: «Immune response to Myelin antigens in Guillain-Barré Syndrome». *J. Jeuroimmunol.* 6: 303-312, 1984;
  - 23) Dubois-Dalcq M., Buyse M., Buyse G., Gorce F.: «The action of the Guillain-Barré Syndrome serum on myelin. A tissue culture and electron microscopic analysis». *J. Neurol. Sci* 13: 67-83, 1971;
  - 24) Bjorkholm M.: «Immunological and haematological abnormalities in chronic alcoholism». *Acta Med. Scand.* 207: 197-200, 1980;
  - 25) Mac Gregor R.R., Spagnuolo P.J., Lentnek A.L.: «Inibition of granulocyte adherence by ethanol, prednisone and aspirin measured with an essay system». *N. Eng. J. Med.* 291:642, 1974;
  - 26) Marr J.J., Spilberg I.: «Depressant effect of ethanol on serum complement and serum bactericidal acticity». *Clin. Res.* 22:35A, 1974;
  - 27) Hallgren B., Forsgren A.: «Effect of Alcohol on chemiotaxis. Adherence and Phagocytosis of human polymorphonuclear leucocytes». *Acta Med. Scand.* 204: 43-48, 1978;
  - 28) Pastena L., Chiodi F., Ceddia A.: «Guillain-Barré Syndrome in chronic alcoholism». *Drug Alcohol* Dep. 21: 153-156, 1988;
  - 29) Goust J.M., Chenais F., Carnes J.E., Hames C.G., Fudenberg H.H., Hogan E.L.: «Abnormal T-cell subpopulation and circulating immune complexes in the Guillain-Barré Syndrome and Multiple Sclerosis». *Neurology* 28: 421-425, 1978;
  - 30) Hughes R.A.C., Aslan S., Gray I.A.: «Lymphocyte subpopulation and suppressor cell activity in acute polyradiculoneuritis(Guillain-Barré Syndrome)». *Clin Exp. Immunol.* 51: 448-451, 1981;
  - 31) Edwards R.L., Rickles F.R.: «The role of human T-cells (T-cell products) for monocyte tissue factor generation». *J. Immunol.* 125: 606-609, 1980;
  - 32) Gezy C.L., Hopper K.E.: «A meccanism of migration inhibition in delayed-tipe reaction». Lymphokines promote procoagulant activity of macrophages in vitro». *J. Immunol.* 126: 1059-65, 1981;
  - 33) Gezy C.L., Raper R., Roberts I.M., Meyer P., Bernard C.C.A.: «Macrophage procoagulant activity as a measure of cell-mediated immunity to P2 protein of peripheral nerves in Guillain-Barré Syndrome». *J. Neuroimmunol.* 9: 179-91, 1985;
  - 34) Nyland H., Matre R., Mork S.: «Immunological characterization of sural nerve biopsies from patients with Guillain-Barré Syndrome». *Ann Neurol.* 9 (suppl.): 80-86, 1981;
  - 35) Brecheumacher C., Vital C., Deminiere C.: «GBS an ultrastructural study of peripheral nerve in 65 patients». *Clin Neuropath.*, vol. 6, n. 1: 19-24, 1987;
  - 36) Cook S.D., Dowling P.C.: «The role of autoantibody and immune complexesis the pathogenesis of Guillain-Barré Syndrome». *Ann Neurol.* 9 (suppl.): 70-79, 1981;
  - 37) Mc Farland H.R., Heller G.: «Guillain-Barré Disease complex». *Arch. Neurol.* 14: 196-201, 1966;
  - 38) Perseghin P., Balduini C.L., Piccolo G., Bellusci M., Scelsi R., Mauri C.: «Guillain-Barré Syndrome with autoimmune haemolytic anemia following acute viral hepatitis». *Ita J. Neurol. Sci* 6: 447-50, 1984;
  - 39) Tsukada N., Koh C.S., Iuove A., Yanagisawa N.: «Demyelinating neuropathy associated with hepatitis B virus infection». *J. Neurol. Sci* 77: 203-216, 1987;
  - 40) Dwyer J.M.: «Manipulating the immune system with immune globulin». *N. Engl. J. Med.* 326: 107-16, 1992;
  - 41) Ballow M.: «Mechanism of action of intravenous immunoglobulin therapy and potential use in autoimmune connective tissue disease». *Cancer* 68, suppl. 1430-6, 1991;
  - 42) Dustin M.L., Springer T.A.: «Role of lymphocyte adhesion receptors in transient interaction and cell locomotion». *Annu. Rev. Immunol.* 9: 27-66, 1991.



## GRAVIDANZA ECTOPICA CERVICALE: REVISIONE DELLA LETTERATURA E DESCRIZIONE DI DUE CASI CLINICI

L.R. Monaco

A. Perroni

M.T. Pepe

Viene definita gravidanza cervicale quella condizione, non comune, in cui la blastocisti si impianta in modo anormale nel canale cervicale e si sviluppa al di sotto dell'orifizio uterino interno, secondo i criteri proposti da Rubin e da Paalman e McElin.

Il termine "gravidanza cervicale" fu usato per la prima volta da Rokintansky nel 1860; nuove definizioni di questa entità si sono avute a partire dal 1911, quando Rubin ha definito gli stretti criteri anatomopatologici che rimangono in uso correntemente. Nel 1959 Paalman e McElin hanno rivalutato ed elevarono i criteri clinici per la diagnosi, il più recente contributo si è avuto infine nel 1978 quando Raskin ha fornito i criteri ultrasonografici.

Negli ultimi dieci anni l'incidenza delle gravidanze ectopiche è aumentata considerevolmente. La localizzazione più comune è la tuba (9,5%), altre sedi possibili sono: ovaie, canale cervicale, cavità addominale, corno uterino rudimentale, pagine del legamento largo.

La gravidanza ectopica cervicale non è frequente, ma la sua diagnosi dovrebbe essere presa in considerazione nell'appropriato contesto clinico, che include il sanguinamento vaginale del 1° semestre in una paziente con una storia di aborto o di altri interventi chirurgici ginecologici.

L'evoluzione per lo più non supera le 20 settimane, a causa della ridotta distensibilità del canale cervicale, che è sprovvisto di muscolatura contrattile.

La difficoltà di postulare una diagnosi di certezza in ogni caso di sospetta gravidanza cervicale spiega la variabile incidenza riportata in letteratura dai diversi Autori: secondo Parente et al. va da 1:2500 a 1:18000. Shinigawa, Nagayama e Ratten riportano una incidenza di 1:1000.

Etiologia rimane ancora oggi sconosciuta, benché siano state intrecciate molte ipotesi. Data la sua

rarietà, l'identificazione dei fattori di rischio è basata sui casi clinici paradigmatici; quello più spesso riportato nelle casistiche della letteratura riguarda il curettage della cavità uterina. Si ipotizza perciò che gli interventi strumentali endouterini modifichino l'endometrio, o una parte di esso, rendendolo inadatto all'impianto dell'uovo, alterino la fisiologia dell'annidamento e devino la blastocisti verso la sede ectopica cervicale.

Oltre al raschiamento endouterino, sono stati chiamati in causa fattori anatomici ed ormonali: multiparità, endometriti, endometrio atrofico, sindrome di Asherman, fibromi uterini, pregresse isterotomie, parti distocici, dispositivi intrauterini, malformazioni uterine, pregresso taglio cesareo, età attampata.

I meccanismi principali implicati nella patogenesi sono due:

- anomalie dinamiche della fecondazione e della maturazione dell'uovo e/o della blastocisti;
- alterazioni anatomo-funzionali del corpo uterino che lo rendono inadatto all'annidamento favorendo l'impianto cervicale.

Alcuni Autori (Gistein e coll. e Parente e coll.) sostengono che la gravidanza cervicale propriamente detta è una rara evenienza che esita il più spesso in aborto precoce. Per giustificare gli impianti cervicali che evolvono dopo la 12ª settimana essi suggeriscono che talvolta gli annessi ed il feto possono superare l'istmo, raggiungere la cavità del corpo uterino e svilupparsi anche fino al termine della gravidanza.

Secondo Pescetto et al., una volta che l'uovo si è impiantato in sede cervicale, si possono verificare tre possibilità:

- che il sacco gestazionale si espanda verso il basso, verificandosi un aborto precoce senza gravi emorragie;

– che il sacco si espanda verso l'alto, in tal caso si svilupperà una placenta previa;

– che il sacco gestazionale si sviluppi nel canale cervicale: in questo caso per la scarsa o assente reazione deciduale il trofoblasto penetra in profondità nel collo uterino, che è molto vascolarizzato, provocando copiose emorragie.

La diagnosi inconfutabile di questo tipo di gravidanza ectopica intrauterina si fonda sui criteri anatomo-patologici, evidenziati nel 1911 da Rubin ma che, in parte, conservano ancora oggi la loro validità:

1. presenza di ghiandole cervicali in prossimità dell'impianto placentare;

2. intima inserzione della placenta sulla parete del collo uterino;

3. impianto della placenta localizzato sotto la zona di ingresso dell'arteria uterina o sotto la riflessione peritoneale sulla faccia anteriore o posteriore dell'utero;

4. assenza di elementi fetali nella cavità del corpo uterino.

I criteri proposti da Schneider appaiono ancora più restrittivi:

1. sul pezzo anatomo-patologico è fondamentale obiettivare sempre l'orifizio uterino interno;

2. nelle gravidanze cervicali in fase precoce e localizzate nella porzione distale della cervice si deve evidenziare una zona del collo che si estende all'istmo indenne da lesioni coriali o placentari.

Queste caratteristiche riducono le possibilità diagnostiche ad un numero limitato di casi. Inoltre spesso, dopo al 12ª settimana di gestazione, la conferma anatomica diventa difficile e talvolta impossibile.

Il quadro istopatologico si presenta come un intreccio di villi coriali frammisti a ghiandole cervicali collocate in una reazione deciduale che infiltra lo stroma fibro-muscolare alterato da infarcimento emorragico e parvicellulare.

Alcuni Autori distinguono sotto il profilo diagnostico casi di gravidanza cervicale *provati*, il cui riscontro si basa sull'esame istologico del pezzo resecato e sui criteri anatomo-patologici, e casi di gravidanza cervicale *probabili*, la cui diagnosi affiora dai segni anatomo-clinici e dall'esame istopatologico.

Il sintomo iniziale più comune è il sanguinamento dalla vagina, di solito non accompagnato da dolori, (anche se alcuni Autori hanno segnalato un leggero dolore addominale) e alla visita ginecologica è possibile apprezzare un orifizio uterino esterno parzialmente pervio.

Paalman e Mac Elin nel 1959 descrissero i principali criteri anatomo-clinici, ormai entrati nella pratica clinica, per delineare un profilo diagnostico di gravidanza cervicale:

1. amenorrea seguita da perdite ematiche senza dolori di tipo crampiforme;

2. collo dell'utero rammollato, di volume maggiore o uguale al corpo uterino, che conserva una grandezza pressoché normale;

3. prodotto del concepimento situato interamente nella cervice, al di sotto dell'orificio interno ed intimamente aderente alla sua parete – dopo un raschiamento frazionato nessun prodotto del concepimento viene trovato nella cavità uterina (Parente et al.);

4. orifizio uterino interno chiuso;

5. orifizio uterino esterno slargato.

In alcuni casi invece di una cervicorragia si ha una perdita ematica che si espande nel cellulare lasso del paracolpo e del parametrio dando luogo ad un ematoma intrapelvico.

Nella maggior parte dei casi una gravidanza cervicale viene riconosciuta e diagnosticata intraoperatoriamente in presenza di una copiosa emorragia; essa infatti ha caratteristiche cliniche ed ecografiche simili ad un aborto cervicale e la diagnosi iniziale è spesso di aborto inevitabile, aborto incompleto o imminente, aborto in atto o ritenuto nel canale cervicale.

Poiché è quasi una regola scambiare il quadro clinico della gravidanza cervicale con quello dell'aborto in atto, Duckman e Amico hanno suggerito dei criteri differenziali per ridurre il margine di errore:

– nell'aborto il corpo uterino ha dimensioni maggiori che nella gravidanza cervicale;

– si presentano dilatati sia l'orifizio esterno che quello interno (mentre nella gravidanza cervicale è beante solo l'orifizio esterno);

– l'orifizio esterno è solitamente chiuso fino a quando l'aborto non raggiunge una fase avanzata;

– la placenta è aderente alla parete del corpo uterino e si trova sempre sopra l'orifizio uterino interno (mentre nella gravidanza cervicale è situata sotto l'orifizio interno).

Questa gravidanza patologica, inoltre, può far pensare a tumori uterini maligni, ad un mioma cervicale in degenerazione, a neoplasie del collo, ad una neoplasia trofoblastica, alla placenta previa, ad



una malformazione uterina, oppure può essere diagnosticata come varici vulvovaginali.

Il sospetto diagnostico che nasce dai sintomi e dai segni clinici si rafforza quando è sostenuto dall'indagine ecografica, che nei casi tipici mostra un quadro caratteristico:

- echi diffusi ed amorfi nella cavità uterina;
- lieve aumento consensuale del corpo uterino;
- assenza di camera gestazionale intrauterina;
- aumento di volume del collo (che contiene il prodotto del concepimento) e talvolta presenza di camera gestazionale in sede cervicale con battito cardiaco presente;

- utero a clessidra e canale cervicale allargato con echi interni multipli, l'eco endometriale può essere notevole. La cervice sporge anteriormente nella vescica determinando maggiormente questo aspetto;

- l'orificio interno appare chiuso e non ha una comunicazione diretta con la cavità endometriale.

A volte l'ecografia riveste un ruolo decisivo e permette di fare diagnosi prima che si manifesti la sintomatologia; praticata sistematicamente nelle sindromi da minaccia d'aborto costituisce un prezioso mezzo diagnostico per riconoscere, in epoca precoce, le gestazioni ectopiche: una gravidanza impiantata nella cervice può essere diagnosticata con precisione dalla 6<sup>a</sup> settimana dall'ultima mestruazione; ciò consente di avere il tempo clinico per programmare accuratamente il trattamento conservativo adeguato al caso. Una pronta diagnosi ed un intervento chirurgico tempestivo hanno, oltre al vantaggio di ridurre al minimo la rottura cervicale, la perdita di sangue e il ricovero in ospedale, quello di aumentare la possibilità che il trattamento conservativo abbia successo.

In molte gravidanze precoci è possibile visualizzare sia l'orificio cervicale interno che quello esterno e fare la misurazione della cervice usando la sonda endovaginale.

La RM fornisce un metodo complementare non invasivo per la valutazione di una gravidanza cervicale sospettata prima dell'intervento chirurgico.

Dal 1911 ad oggi c'è stato un decremento della mortalità materna che si deve attribuire alla diagnosi precoce, alla possibilità di rapide trasfusioni, alla profilassi ed alla terapia antibiotica, al miglioramento delle tecniche anestesologiche e ad un appropriato trattamento chirurgico.

Benché non siano stati riportati casi di morte materna a partire dal 1953, la gravidanza ectopica

cervicale resta una condizione temibile per la vita della paziente, soprattutto quando la gestazione è avanzata, ed è associata ad una morbidità importante, che deriva principalmente dalle complicanze emorragiche (poiché la cervice uterina è povera di muscolatura contrattile e la rimozione del feto è tipicamente accompagnata da una severa emorragia).

Il trattamento di questa gravidanza patologica deve tenere conto di una serie di fattori, primo fra tutti le condizioni cliniche generali della paziente, successivamente l'età, la parità, la cervicorragea, l'epoca gestazionale e non ultimo il desiderio di una fertilità futura della donna.

Nel 1979 Nelson riferiva che circa il 90% delle gravidanze cervicali trattate nei precedenti dieci anni era esitato in una isterectomia totale per via addominale. Nel 1983 Parente e coll. misero in evidenza un decremento della terapia chirurgica demolitiva intorno al 70%.

Oggi si ha la tendenza ad astenersi dalla terapia chirurgica radicale mantenendo la funzione riproduttiva. In letteratura non è stata riportata nessuna gravidanza dopo una gravidanza cervicale più avanzata di 13 settimane di età gestazionale.

Jonathan et al. in una revisione della letteratura riportano che di 15 gravidanze seguite ad una gravidanza cervicale 10 sono state portate a termine, 2 sono esitate in parto prematuro e 2 in aborto spontaneo ed 1 gravidanza è stata interrotta volontariamente. Non sono state riportate nascite di feto morto, gravidanze tubariche o gravidanze ectopiche ricorrenti. Non è stata riportata nessuna gravidanza dopo trattamento con methotrexate.

È consigliato un trattamento per gradi. Se la futura fertilità non ha importanza, viene presa in considerazione l'isterectomia.

La terapia conservativa (con risparmio dell'utero) rappresenta il primo approccio terapeutico da tentare quando le condizioni generali e locali della paziente lo consentono.

Per ragioni cliniche alcuni Autori ritengono utile distinguere il trattamento conservativo della gravidanza cervicale in:

- trattamento praticato in assenza di complicazioni ed in epoca gestazionale precoce;

- trattamento tentato in corso di complicazioni ed a gravidanza inoltrata.

I risultati scaturiscono principalmente dalla diagnosi precoce, dall'assenza di complicazioni e dall'ap-

plicazione di una tecnica chirurgica adeguata al caso. Tale trattamento è più proponibile nelle gravidanze iniziali, quando l'erosione ed il coinvolgimento dei vasi non è ancora imponente. Dopo il 1° trimestre la terapia conservativa è raramente possibile e sfortunatamente è spesso necessaria una isterectomia a causa di una emorragia intrattabile.

Nel tempo la letteratura si è arricchita di tecniche chirurgiche, suggerimenti ed astuzie strumentali, usati nel tentativo di evitare l'isterectomia: curettage della cavità uterina con tamponamento della cervice, legatura dei rami cervicali delle arterie uterine, fino alla legatura delle arterie ipogastriche, sutura circolare della parete cervicale e membrana otturatoria intracervicale. In vari casi è stata proposta una terapia medica mediante l'uso di methotrexate o actinomicina D.

Nelle gravidanze molto precoci intorno alla 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> settimana, si può tentare l'evacuazione digitale del prodotto del concepimento. Se questa manovra risulta incompleta è opportuno un cauto curettage endocervicale con applicazione nel sito del sanguinamento di alcuni mezzi di contropressione, mentre si provvede alla legatura delle branche cervicali dell'arteria uterina. Se la perdita è più ostinata si ricorre allo zaffamento utero-vaginale con garza o agenti emostatici suturando la parete cervicale in corrispondenza dell'orifizio uterino interno con punti staccati o applicando suture circolari.

Se la paziente è gravida da più di 8 settimane, dovrebbe essere presa in considerazione la legatura "profilattica" dell'arteria iliaca interna prima di procedere allo svuotamento. Ciò ha la potenzialità di ridurre significativamente la perdita di sangue.

In qualche caso il tentativo stesso di rimuovere con la curette il materiale endocervicale determina una perdita ematica acuta. Infatti spesso si recidono i vasi ectasici e gli strati congesti della cervice scatenando un sanguinamento irrefrenabile. Inoltre il miometrio cervicale scompaginato dai villi coriali e sprovvisto di uno strato muscolare emostatico in presenza dello stravasamento ematico non può contrarsi. Se ci si trova di fronte ad una emorragia eccessiva è indicato il tamponamento intracervicale con catetere uretrale di Foley introdotto nel canale cervicale dopo il curettage (Kuppuswami et al.; Patchell et al.).

Il catetere di Foley viene posizionato nell'endocervice e il palloncino viene gonfiato al fine di indurre emostasi per compressione. Il drenaggio è

fornito dal lume del catetere. Il palloncino può essere gradatamente sgonfiato e, se si incontra sanguinamento, rigonfiato. Se i punti di sutura emostatici, il tamponamento con il palloncino e altre misure transvaginali falliscono, per controllare l'emorragia è indicata una laparotomia tempestiva e la legatura dell'arteria iliaca interna.

Per garantire l'emostasi nei casi in cui il curettage e la contropressione cervicale non riescano a fronteggiare la cervicorragia alcuni Autori ricorrono al cerchiaggio cervicale che con la compressione delle branche discendenti dell'arteria uterina si può dimostrare il metodo più risolutivo per arrestare l'emorragia. La tecnica impiegata non si discosta da quella utilizzata per la cervice incompetente, la sutura a borsa di tabacco viene posizionata circa un centimetro sotto l'orifizio uterino interno.

Sia il cerchiaggio (Bernstein et al.) che la legatura delle branche discendenti delle arterie uterine (Faustin et al.; Kuppuswami et al.) sono utili nel ridurre la perdita di sangue.

Gli Autori europei vantano un successo considerevole nel trattamento della gravidanza cervicale con la cervicotomia che viene praticata in alto, sulla faccia anteriore del collo esponendo il canale cervicale e la legatura dei rami cervicali. Si passa poi all'avulsione digitale del prodotto del concepimento seguita da un cauto curettage della zona di impianto e si completa il curettage revisionando la cavità uterina.

I margini della cervicotomia sono suturati in singolo strato.

La legatura per via vaginale, il cauto clivaggio della camera gestazionale e la cervicotomia seguita da trachelorrafia sono metodiche che non compromettono la tenuta dell'orifizio uterino interno anzi consentono alla cervice di riacquistare la sua integrità anatomico-funzionale.

In caso di cervicorragia massiva è stata proposta e praticata la legatura delle arterie ipogastriche bilateralmente. Questa è una tecnica a cui si riconosce valore nel controllare le emorragie ostetriche, non tutti gli Autori sono però concordi sulla sua efficacia per prevenire l'isterectomia nel corso della gravidanza cervicale. Se l'emorragia continua nonostante questi provvedimenti, una tempestiva laparotomia e la legatura dell'arteria iliaca interna (Nelson et al.; Shearman et al.; Wolcott et al.) può salvare la vita (e l'utero).

È stato riportato un caso di gravidanza cervicale in cui lo svuotamento e la sutura del collo sono stati



eseguiti per via trans-addominale (Kim et al.; Wolcott et al.). Lo svuotamento vaginale sembra però preferibile in molte situazioni, poiché può essere evitata l'incisione della cervice e la manipolazione chirurgica della vescica.

Tecniche intraoperatorie che richiedono una laparotomia, come la legatura bilaterale dell'arteria iliaca interna, sono state usate con successo prima dello svuotamento per controllare l'emorragia e prevenire la necessità dell'isterectomia.

Lobel et al. suggeriscono un metodo meno invasivo per controllare l'emorragia arteriosa usando l'angiografia: la diagnosi ecografica preoperatoria è seguita dalla embolizzazione angiografica delle arterie uterine bilateralmente immediatamente prima dello svuotamento. Ciò diminuisce il sanguinamento durante e dopo la tecnica. I rischi dell'embolizzazione dell'a. uterina eseguita da un angiografista esperto sono piccoli.

Un metodo alternativo che è stato proposto, in pazienti accuratamente selezionate, è la terapia medica materna mediante l'uso di methotrexate o actinomicina D (Oyer et al.). Può essere usato lo schema terapeutico proposto da Ory et al. nel trattamento della gravidanza ectopica tubarica. Il methotrexate è stato usato efficacemente per la gravidanza ectopica tubarica (Ory et al., Cowan et al.); tale trattamento riduce al minimo il trauma tissutale e gli esiti cicatriziali nella tuba.

Alcuni Autori sostengono che l'uso di un agente antineoplastico per trattare la gravidanza cervicale ectopica è inappropriato e potenzialmente pericoloso. Comunque, visto il rischio e la morbilità della terapia standard, il trattamento medico con methotrexate dovrebbe essere preso in considerazione. Nei casi associati con un feto vitale sembrerebbe preferibile un trattamento chirurgico iniziale.

Wolcott et al. e Farabow e coll. riportano casi in cui è stato provato il trattamento con il methotrexate (associato ad un feto vitale ecograficamente diagnosticato) che non ha risposto e si è dovuto applicare la terapia convenzionale.

Nonostante i notevoli sforzi, alcuni casi non rispondono ai tentativi chirurgici conservativi.

Se falliscono le misure conservative potrebbe essere necessaria una isterectomia (Baptisti et al.; Morton et al.; Studdiford et al.).

I criteri che suggeriscono tale condotta sono:

– grado di distruzione tissulare;

## Tavola 1

### *Trattamento conservativo per gradi della gravidanza cervicale.*

1. Asportazione manuale del prodotto del concepimento e dei suoi annessi dalla cervice.
2. Dilatazione, svuotamento e curettage cervicale.
3. Tamponamento cervicale con zaffo stipato cervico-vaginale, emostasi per compressione con catetere uretrale ed agenti emostatici.
4. Sutura semplice della cervice.
5. Cerchiaggio cervicale.
6. Cervicotomia parziale o totale per via vaginale e addominale, legatura dei rami cervicali e sutura della cervice dopo curettage del canale.
7. Cervicotomia e plastica cervicale.
8. Legatura delle arterie ipogastriche.

– estensione primaria e secondaria dell'emorragia.

L'esperienza clinica insegna che l'isterectomia è quasi la regola nelle gravidanze cervicali dopo l'8<sup>a</sup> settimana.

Quando la perdita ematica è ribelle ad ogni trattamento conservativo, l'ultima alternativa per risolvere la cervicorragia ed opporsi allo shock è l'isterectomia totale praticata il più rapidamente possibile.

Una isterectomia sub-totale è inappropriata perché non estinguerebbe il sito di sanguinamento generato dalla placenta accreta cervicale.

Il mantenimento del volume plasmatico con succedanei e trasfusioni ematiche sono la chiave del successo chirurgico.

## CASI CLINICI

### *Caso 1*

C.C., di 39 anni, ricoverata nel nostro reparto il 02.07.1990 alle ore 23.15.

A.P.R. negativa. A.P.P. negativa. A. ostetrica: Un parto eutocico nel 1985. Salpingectomia destra per gravidanza ectopica tubarica nel 1987.

Diagnosi di accettazione: metrorragia di n.d.d.

La paziente riferisce perdite ematiche dai genitali esterni manifestatesi da circa 15 giorni, dopo un ritardo mestruale di circa 10 giorni, accompagnate da dolore in regione sovrapubica. Test di gravidanza eseguito il 26.06.1990: positivo. U.M. 15.05.1990.

All'esame obiettivo genitale si apprezzano: vagina regolare ripiena di grossi coaguli, corpo uterino di volume normale.

All'esame speculare si evidenzia materiale necrotico in via di espulsione ed una cervice erosa, molliccia e sanguinante. La paziente viene sottoposta ad un esame ecografico pelvico che rivela un utero normoverso in asse sulla linea mediana di dimensioni nei limiti della norma (diametro longitudinale cm 7,7, diametro antero-posteriore cm 3, diametro latero-laterale cm 4,6) ad ecostruttura finemente disomogenea pre-

valentemente a livello del collo, che viene interpretata di verosimile significato flogistico.

Tale situazione clinica viene interpretata come un aborto in fase espulsiva e la paziente viene sottoposta ad isterosuzione e revisione della cavità uterina frazionata in data 02.07.1990. Il materiale prelevato tramite raschiamento frazionato viene inviato all'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università Cattolica per esame istologico. L'esame evidenzia la presenza di materiale ovulare nella cervice con presenza di aree di esuberante proliferazione del trofoblasto, ma non imponente edema dei villi. In utero si ha la presenza di endometrio in fase secretiva di tipo gravidico, con fenomeno di Arias-Stella.

La paziente viene dimessa dopo 6 giorni in buone condizioni generali e locali con diagnosi di gravidanza ectopica cervicale.

## Caso 2

T.M. anni 40, ricoverata nel nostro reparto il 04.10.1990 alle ore 7,30.

A.P.R. negativa. A.P.P. negativa. A. ostetrica: 2 parti eutocici (1970 e 1973).

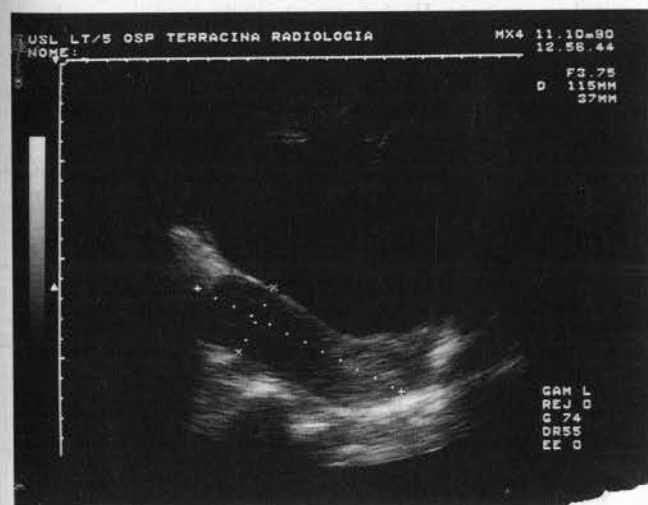
Diagnosi di accettazione: metrorragia di n.d.d.. La paziente riferisce perdite ematiche dai genitali esterni di notevole intensità iniziate circa 25 giorni prima e non completamente regredite fino al momento del ricovero. U.M. regolare il 18.07.1990.

All'esame obiettivo genitale si apprezza un utero mediano di consistenza ridotta rispetto alla norma. L'esame speculare mostra il collo dell'utero notevolmente congesto, di consistenza estremamente friabile con fenomeni di sanguinamento diffusi.

A tale quadro clinico viene attribuito significato di neoformazione della cervice uterina e la paziente viene sottoposta ad una serie di accertamenti tra cui l'ecografia pelvica.

L'indagine ultrasonica pelvica eseguita in data 11.10.1990 mostra un utero mediano ed antiverso, aumentato di volume (diametro longitudinale cm. 11,5, diametro antero-posteriore cm. 3,7, diametro trasverso cm 4,2) ad ecostruttura disomogenea. In particolare in sede cervicale è presente una formazione ipercogena, solida, che ingloba l'endometrio, a margini non ben definibili, del diametro di circa 2,6x1,8 cm.

La paziente viene sottoposta a biopsie multiple





della portio in data 04.10.1990. L'esame istologico del materiale evidenzia lembi mucosi endocervicali con aspetti di flogosi cronica. Non atipie. Non è possibile eseguire R.C.U. diagnostica in quanto non si riesce ad apprezzare il canale cervicale con dilatatore perché compresso nella "neoformazione" occupante la cervice uterina che appare di consistenza friabile e molto sanguinante.

Eseguito un test di gravidanza sul sangue si dimostra positivo.

Dopo 5 giorni dalla data del ricovero la paziente riferisce perdite ematiche dai genitali esterni frammiste a materiale maleodorante e coaguli. All'esplorazione vaginale si evidenzia una cervice con canale cervicale esterno ampiamente pervio e materiale necrotico in espulsione. Viene pertanto sottoposta ad isterosuzione in data 09.10.1990 e a R.C.U. frazionata (diagnostica) in data 13.10.1990. Il materiale prelevato viene inviato all'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università Cattolica per essere sottoposto ad esame istologico. Tale esame mette in evidenza la presenza nella cervice di materiale ovulare con notevoli fenomeni regressivi.

La paziente viene dimessa in data 20.10.1990 in buone condizioni generali e locali con diagnosi di gravidanza ectopica cervicale.

**Riassunto.** — Per diagnosticare clinicamente una gravidanza cervicale bisogna innanzitutto avere presente la sua esistenza.

Molte di queste gravidanze esitano in aborto nel 1° trimestre, presumibilmente a causa della sede di impianto sfavorevole.

I fattori più importanti per un successo terapeutico nella gravidanza cervicale sono la diagnosi precoce, la perfetta scelta di tempo per l'intervento terapeutico, la prevenzione e/o il controllo dell'emorragia. È necessario considerare l'età gestazionale per adeguare l'approccio terapeutico, che ovviamente deve essere personalizzato e possibilmente conservativo.

La disponibilità generale di una diagnostica ecografica ad alta risoluzione è verosimilmente responsabile dei recenti miglioramenti nella diagnosi precoce e precisa della gravidanza cervicale.

Sono stati usati vari trattamenti conservativi nel tentativo di evitare l'isterectomia (es. curettage della cavità uterina con tamponamento della cervice, legatura dei rami cervicali delle arterie uterine, fino alla legatura dell'arteria ipogastrica, sutura circolare e membrana otturatoria intracervicale). La laparoscopia o l'aspirazione e il

raschiamento transaddominale eco-guidati sono altre alternative che dovrebbero essere considerate in questa situazione clinica.

Nel trattamento di questa patologia spesso bisogna ricorrere all'isterectomia addominale, specie nei casi avanzati.

È necessario sottolineare il ruolo fondamentale dell'ecografia per via addominale o meglio ancora per via vaginale.

**Résumé.** — Les facteurs les plus importants pour obtenir un succès thérapeutique dans la gravidité cervicale sont le diagnostic précoce, le choix parfait du temps pour l'intervention thérapeutique, la prévention et/ou contrôle de l'hémorragie. Il faut considérer l'âge de gravidité à fin d'adapter l'approche thérapeutique, qui doit être naturellement personnalisé et possiblement conservatif.

L'échographie à haute résolution est probablement responsable des récents améliorments dans le diagnostic de la gravidité cervicale. On a usé des traitements conservatifs divers à fin d'éviter l'hystérectomie.

La laparoscopie ou l'aspiration et le curettage trans-abdominal écho-guidé sont d'autres alternatives qui devraient être considérées dans cette situation clinique. Dans les cas prolongés il faut recourir à l'hystérectomie abdominale.

Les Auteurs soulignent le rôle fondamental de l'échographie abdominale ou mieux vaginale.

**Summary.** — The most important factors to get a successful treatment of cervical pregnancy are an early diagnose, a perfect choice of time for the intervention, the prevention and/or control of haemorrhage. It is necessary to consider the age of pregnancy in order to choose the therapeutical approach: this must be adapted to the person and if possible conservative.

High resolution ultrasound diagnose is probably responsible for recent improvements in the diagnose of cervical pregnancy. Various conservative treatments have been used in order to avoid hysterectomy.

Laparoscopy or trans-abdominal ultrasound-guided curettage are other alternatives which should be considered in such clinical situation.

In sustained cases abdominal hysterectomy is needed.

The AA. underline the fundamental role of vaginal and abdominal ultrasound examination.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Bader-Armstrong B. et al.: «Use of Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Cervical Pregnancy». *Journal of Clinic Ultrasound*, Vol. 17, no. 4, 1989;

- 2) Brian R. et al.: «Successful Treatment of a live pregnancy with Methotrexate and Folinic Acid». A case report. The Journal of Reproductive Medicine, Vol. 34, N. 10, 1989;
  - 3) Jonathan M. et al.: «Reproductive Performance after Cervical Pregnancy». A Review. Obstetrical and Gynecological Survey, Vol. 44, N. 9, 1989;
  - 4) Laureti E. et al.: «Diagnosi e trattamento della gravidanza cervicale». Minerva Ginecologica, Vol. 43, N. 10, pp. 475-9, 1991;
  - 5) Lobel S.M. et al.: «Preoperative Angiographic Uterine Artery Embolization in the Management of Cervical Pregnancy». Obstetrics & Gynecology, 76:938, 1990;
  - 6) Oyer R. et al.: «Treatment of cervical pregnancy with methotrexate». Obstetrics & Gynecology, Vol. 71, N. 3, part. 2, March 1988;
  - 7) Paalman R.J., Mc Elin T.W.: «Cervical pregnancy: Review of the literature and presentation of cases». Am. J. Obstet. Gynecol. 77:1261, 1959;
  - 8) Raskin M.M.: «Diagnosis of cervical pregnancy by ultrasound: a case report». Am. J. Obstet. Gynecol., 130:234, 1978;
  - 9) Ronald L. et al.: «Cervical Pregnancy». A Report of two Cases. The Journal of Reproductive Medicine, Vol. 36, N. 6, 1991;
  - 10) Rubin I.C.: «Cervical pregnancy». Surg. Gynecol. Obstet 13:625, 1911;
  - 11) Skannal D. et al.: «Cervical Pregnancy Treated with Methotrexate». A case Report. The Journal of Reproductive Medicine, Vol. 34, N. 7, 1989;
  - 12) Stovall et al.: «Successful nonsurgical treatment of cervical pregnancy with methotrexate». Fertility and Sterility, Vol. 50, N. 4;
  - 13) Thomas E. et al.: «Cervical Pregnancy Managed Without Hysterectomy». A Case Report. The Journal of Reproductive Medicine 1989;
  - 14) Traina V. et al.: «Il trattamento conservativo in un caso di gravidanza cervicale». Minerva Ginecologica, Vol. 49, N. 12 pp. 723-730, 1988;
  - 15) Yankowitz J. et al.: «Cervical Ectopic Pregnancy: Review of the Literature and Report of a Case Treated by Single-dose Methotrexate Therapy». Obstetrical and Gynecological Survey, Vol. 45, N. 7, 1990.
-



**SINOSTOSI ASTRAGALO-CALCANEARI MEDIALI  
CON ASSOCIATA SINDROME DEL TUNNEL TARSALE**  
**Presentazione di due casi**

F. Mori

E. Venezia\*

M. Gramazio\*\*

**INTRODUZIONE**

L'osservazione di due casi di *Sindrome del Tunnel Tarsale*, conseguente a compressione ossea per Sinostosi astragalo-calcaneare al Substantaculum Tali, ci ha indotto ad approfondire l'argomento considerando che la patologia in questione è da ritenersi rara.

Infatti la letteratura internazionale su tale concorso di patologie è scarsa.

**CENNI DI ANATOMIA DEL TUNNEL TARSALE  
E DEL RETROPIEDE**

La sede anatomica interessata dalla patologia è la Regione postero-mediale della Tibio-Tarsica e del Piede e comprende la Doccia retromalleolare mediale ed in basso la Faccia mediale dell'astragalo e del calcagno.

Nella doccia retromalleolare decorre il Fascio Vascolo-Nervoso Tibiale Posteriore che si porta nel piede contornando il malleolo interno ed il Substantaculum Tali.

Esaminiamo più in dettaglio le formazioni anatomiche interessate.

**IL TUNNEL TARSALE**

Il Nervo Tibiale Posteriore (N.T.P.), ramo terminale del N. Sciatico insieme al N. Peroneo Comune (o Nervo Sciatico Politeo-Esterno), giunge con decorso curvilineo nella *Regione Retromalleolare Mediale* e più esattamente al di dietro ed al di sotto del malleolo interno.

A questo livello o subito dopo, il N.T.P. si divide nei suoi 2 rami terminali che sono:

- 1) il N. *Plantare Mediale* (N.P.M.);
- 2) il N. *Plantare Laterale* (N.P.L.).

Questi 3 Nervi sono contenuti ciascuno in un proprio *Canale Fibroso* e ben presto lasciano la Regione per passare nel *Versante Plantare* del piede.

In tal sede il N.P.M. si disloca insieme ai Vasi Plantari Mediali nella Loggia Plantare Mediale fra il M. *Abduttore* ed il M. *Flessore Breve dell'Alluce*.

Il N.P.L. invece penetra nella Loggia Plantare Media scorrendo tra il M. *Flessore Breve delle Dita* ed il *Quadrato della Pianta*.

Prima di passare nel piede il N.T.P. fornisce al Distretto Retromalleolare 2 Rami Collaterali Calcaneari Mediali che provvedono all'Innervazione Sensitiva della Cute della Superficie Mediale e Plantare del Tallone.

Essi sono:

1) Il N. *Calcaneare Mediale o Interno* che origina dal N.T.P. prima della sua suddivisione nei 2 rami terminali e frequentemente ancor prima dell'attraversamento della zona;

2) la *Branca Calcaneare Mediale* che nasce talvolta dal N. Plantare Mediale.

Il N.T.P. durante il suo decorso retromalleolare è compreso in un unico *Fascio Vascolo-Nervoso* (insieme all'*Arteria Tibiale Posteriore* ed a 2 *Vene Tibiali Posteriori*) in uno sdoppiamento del Legamento Laciniato che è emanazione della *Fascia Crurale*.

Le altre strutture con cui il N.T.P. ha rapporto sono:

- 1) il Tendine del M. Tibiale Posteriore;
- 2) il Tendine del M. Flessore Lungo delle Dita rispetto ai quali decorre posteriormente;

3) il Tendine del M. Flessore Lungo dell'Alluce, nei confronti del quale invece rimane superficialmente;

4) nel punto di passaggio fra Zona Retrosottomalleolare e Pianta del Piede, presenta contatto indiretto, mediato solo dalle Guaine Tendinee dei Tendini Retromalleolari, con il Subtentaculum Tali.

## L'ARTICOLAZIONE SOTTOASTRAGALICA

L'astragalo ed il calcagno sono articolati fra di loro a formare l'Articolazione Sottoastragalica.

Da un punto di vista prettamente anatomico tale tipo di articolazione è di tipo intermedio fra l'Artrodia e l'Articolazione Trocoide.

L'astragalo ed il calcagno poi si fronteggiano tramite le loro facce articolari posteriori: la concava-ellittica dell'astragalo con la convessa-ellittica del calcagno.

La capsula articolare che avvolge l'articolazione è rinforzata dai seguenti legamenti:

- 1) il legamento astragalo-calcaneare anteriore;
- 2) il legamento astragalo-calcaneare posteriore;
- 3) il legamento astragalo-calcaneare mediale;
- 4) il legamento astragalo-calcaneare laterale.

Davanti al legamento astragalo-calcaneare anteriore, entro il Seno del Tarso, vi è il robusto, breve e largo legamento astragalo-calcaneare interosseo (il cosiddetto legamento "a siepe").

Al davanti di tale ultimo legamento il contatto fra astragalo e calcagno si sviluppa solo medialmente nella cosiddetta *Sottoastragalica Anteriore* fra la porzione inferiore del Collo Astragalico ed il Subtentaculum Tali.

## CENNI DI ANATOMIA PATOLOGICA E DI FISIOPATOLOGIA DELLE SINOSTOSI TARSALI

Le Sinostosi Tarsali (S.T.) sono delle anomali fusioni fra due o più ossa del Tarso.

Esse si distinguono in:

- 1) S.T. Congenite;
- 2) S.T. Acquisite.

### LE SINOSTOSI TARSALI CONGENITE

Le S.T. Congenite possono essere classificate in vari modi:

(a) TACHDJIAN raccomanda una classificazione su base anatomica delle S.T., in quanto queste ultime sono così denominate proprio in base alla anormale fusione di due o più ossa tarsali fra di loro.

Le Sinostosi Astragalo Calcaneari Mediali sono statisticamente le più frequenti. Seguono le S. Calcaneo-Scafoidee.

(b) Le S.T. possono essere distinte anche in base al *Tipo di Tessuto connettivo* che unisce le varie ossa fra di loro.

Ebbene si parlerà di:

– *Sindesmosi* quando il tessuto connettivo presente è quello *Fibroso*;

– *Sincondrosi* quando è il *Tessuto Cartilagineo* il tramite fra 2 o più ossa tarsali; ed infine di

– *sinostosi vere e proprie* quando il tessuto connettivo implicato è il *Tessuto Osseo*.

Le S. presenti alla *nascita* sono di tipo *Sindesmosi*.

Con la *crescita* e lo *sviluppo* si ha la maturazione in *Sincondrosi*, con una motilità non del tutto abolita e che si adegua alle proprietà della deformazione plastica e del Tessuto Fibroso e del Tessuto Cartilagineo.

Con l'*adolescenza* si ha l'ossificazione che comporta una restrizione o addirittura la perdita della motilità.

Può essere presente però una *combinazione di tutti e tre i tipi di tessuti*, basti ricordare di comune esempio la Sinostosi del margine posteriore del Subtentaculum Tali associata a Sindesmosi della faccetta anteriore.

Le S. Calcaneo Scafoidee, ad es., non infrequentemente sono proprio di Tipo Sincondrotico e per questo motivo Sloman ha coniato il termine di "Articolazioni Anfiartrodiali".

(c) BUCKOLTZ differenzia la S.T. Vere e Proprie, nelle quali i 2 segmenti ossei sono fusi all'interno dell'articolazione anatomica, dalle S. "a barra" o "a ponte", nelle quali le ossa del tarso sono fuse all'esterno della articolazione anatomica, il più comune esempio delle quali è rappresentato dalle Sinostosi Calcaneo-Scafoidee.

### LE SINOSTOSI TARSALI ACQUISITE

Le Sinostosi Tarsali Acquisite sono secondarie:

(a) o ad affezioni di natura Reumatica,

(b) o ad eventi traumatici, soprattutto a carico della Sotto Astragalica e della Medio Tarsica.



## SINTOMATOLOGIA DELLE SINOSTOSI TARSALI CONGENITE

Il quadro clinico che accompagna le S.T. Congenite si manifesta nella Prima o Seconda decade di vita e si evidenzia in genere con un *piede piatto doloroso*.

Questo avviene perché di norma il blocco dell'escursione articolare si manifesta in posizione di *Pronazione*. È tuttavia di frequente evidenziazione clinica la presenza del Piede Contratto Doloroso con una Pronazione minima per cui parlare di Piattismo, in senso tradizionale, è ben difficile; è altrettanto possibile pertanto che il blocco dell'escursione articolare avvenga in una attitudine intermedia di *Prono* – *Supinazione* che può rimanere asintomatica per lungo tempo e non evolvere pertanto in una Sindrome Dolorosa da Blocco Pronatorio. Solo in questi casi è possibile che l'evoluzione ipertrofica delle *Barre Sinostotiche* possa esordire con una *Sindrome del Tunnel* invece che in quella del Piede Piatto Contratto.

Esponiamo qui di seguito alcuni cenni clinici sulla *Sindrome del Tunnel Tarsale*.

### QUADRO CLINICO DELLA SINDROME DEL TUNNEL TARSALE

A seconda del diverso grado di compressione le sindromi possono essere: *irritative, deficitarie o paralitiche*.

Il più delle volte la sindrome è di *tipo irritativo*, infatti è assai raro riscontrare un deficit dei muscoli intrinseci del piede tanto grave da poter essere obiettivabile.

Questa sindrome è molto più frequente nelle donne che negli uomini. È caratterizzata da dolore e talvolta da parestesie alla pianta del piede ed alle dita che inizia anche dopo breve stazione eretta e tende ad aumentare dal lato sintomatologico con la prolungata deambulazione.

Clinicamente si reperta un'ipoestesia all'avampiede ed alla porzione plantare delle dita. Il segno di Tinel sulla doccia retromalleolare è nettamente positivo con parestesie che si irradiano nel territorio di distribuzione dei nervi plantari.

La palpazione della doccia retromalleolare risveglia dolore e se prolungata per qualche secondo crea parestesia nel territorio di innervazione dei nervi plantari.

La pronazione forzata del retropiede può creare parestesie a valle analogamente a quanto avviene nell'iperestensione del pugno per compressione del nervo mediano al carpo.

Nella *forma deficitaria* al disturbo parestesico si associa il deficit muscolare. Il piede appare atteggiato in posizione indifferente, mentre le dita del piede tendono a disporsi a "griffe" per insufficienza degli interossei e dei lombricali.

I pazienti non riescono, in questi casi, a flettere la prima falange e ad estendere le falangi distali per insufficienza degli interossei e dei lombricali. Anche l'alluce segue tale regola per insufficienza del flessore breve.

Clinicamente si reperta un deficit dell'abduzione delle dita ed il riflesso medio-plantare può essere indebolito o addirittura assente. Il segno di Tinel a livello della doccia retromalleolare è costantemente presente ed all'esame EMG si pone in evidenza una ipoeccitabilità dell'abduktore del 1° e 5° dito e, nei casi in cui vi sia scarsa corneificazione cutanea plantare, anche del flessore breve dell'alluce.

L'ipoestesia all'avampiede ed alle dita, regione plantare, è sempre presente; la "griffe" delle dita corrisponde al deficit del nervo plantare interessato e quindi interessa tutte le dita quando si ha la compressione di ambedue i nervi plantari: interessa il primo dito nella compressione del nervo plantare mediale e le ultime due dita nella compressione del nervo plantare laterale.

### I CASO CLINICO

D. Gianluca, aa 22, studente.

Anamnesi patologica ortopedica negativa.

Non ricorda traumi (anche contusioni o distorsioni, seppure di insignificante entità) alla regione tibio tarsica sinistra.

Non pratica, se non saltuariamente, attività sportiva amatoriale.

Da circa sei mesi (Maggio 1990) riferisce dolore in regione astraglica sinistra, sintomatologia che si è progressivamente accentuata senza correlazione alcuna con variazioni climatiche.

Tale dolore, però, aumentava con la deambulazione e si accompagnava a disturbi parestetici alle dita ed alla pianta del piede; non era spontaneo, se non, saltuariamente, di notte.



Il pz si ricoverava (Dicembre 1990) dopo aver eseguito, ambulatoriamente, (1) esame TC dell'articolazione tibio-tarsica sinistra ed (2) esame EMG, che evidenziavano:

(1) la TC mostrava la presenza di un'esostosi astragalo-calcaneare con evidente sinostosi fra le superfici articolari (fig. 1);

(2) l'EMG: Ipoeccitabilità dell'abducente del 1° dito del piede sinistro.

All'EOL: presenza di tumefazione di consistenza dura in regione astraglica mediale. Dolore alla digitopressione. Deambulazione con *zoppia tipo fuga* a sinistra.

Clinicamente si repertava, oltre al quadro clinico anamnestico su menzionato, ipoestesia all'avampiede e segno di Tinel (+) in regione retromalleolare.

L'Asse Calcaneare all'appoggio del Piede risultava normale; la volta plantare era normale ma la motilità astragalo-calcaneare era nulla.

*Intervento chirurgico:* incisione curvilinea sul decorso del fascio T.P. Si reperta ed isola il fascio stesso sino ed oltre la sua suddivisione. Il fascio comune ed il suo tronco mediale, specialmente, appaiono compressi tra espansione della fascia e la esostosi posta a livello astragalo-

calcaneare che configura, altresì, una sinostosi. Si asporta l'esostosi. Si ricostruiscono le guaine del TP, FLD, FLA. Sutura per piani, bendaggio (figg. 2, 3).

#### *Decorso postoperatorio.*

– Dopo 4 gg.: il paziente viene medicato e dimesso.

– Controllo ambulatoriale dopo 7 gg. Medicazione ed asportazione parziale dei punti di sutura. Veniva consigliata moderata deambulazione con appoggio.

– Nei successivi controlli, il paziente denunciava la completa remissione della sintomatologia algica con un costante e graduale recupero della funzionalità articolare (fig. 4).



Fig. 2 – Intervento chirurgico (Dicembre 1990). Ben apprezzabile in primo piano l'esostosi; il Fascio Vascolo-nervoso è divaricato indietro mediante nastro in tela.

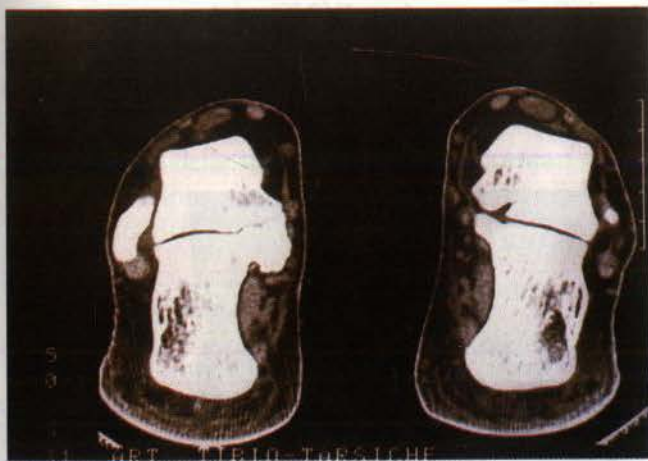


Fig. 1 – T.C. Sottoastraglica comparativa (Settembre 1990). Evidente sinostosi a livello del Subtenticulum Tali di sinistra con voluminosa produzione esostotica; si riconosce in parte la rima articolare ma è evidente come questa non possa favorire alcun movimento. Rispetto alla controlaterale evidenzia il poco spazio rispetto ai piani cutanei che rimane al Fascio Vascolo-nervoso per il suo passaggio.



Fig. 3 – Reperto del segmento scheletrico resecato, apparentemente costituito da un unico blocco osseo.



– L'esame TC di controllo della tibio-tarsica ad un anno dall'intervento chirurgico (Settembre 1991), mostrava i segni dell'asportazione con rima articolare astragalo-calcaneare ben conservata nei vari piani di scansione. Nessuna evidenza di immagine riferibile a patologia osteocondrale (fig. 5).

## II CASO CLINICO

R. Onofrio, aa 16, studente.

Anamnesi patologica ortopedica negativa.

Il giovane si presenta in ambulatorio presso la

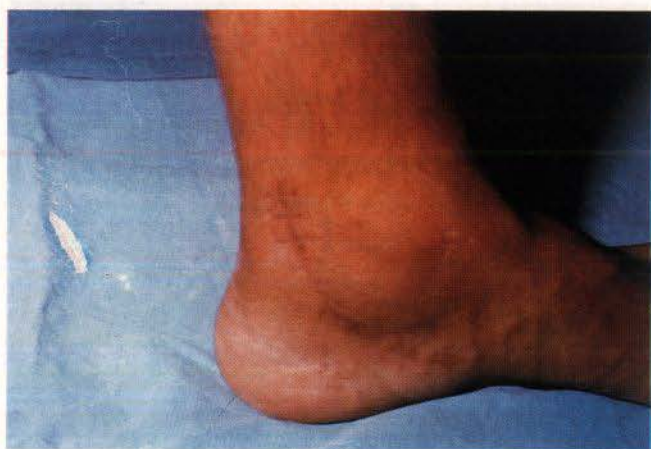


Fig. 4 – Reperto clinico post operatorio a distanza (Marzo 1991). Cicatrice chirurgica sottomalleolare ben consolidata.



Fig. 5 – TC Sottoastraglica Comparativa (Ottobre 1991). A destra (R): risultato post operatorio con assenza delle sinostosi.

nostra Clinica (Gennaio 1992) lamentando vaga podalgia dx.

All'APP accusava una accentuazione di tale dolenzia sotto carico ed alla deambulazione protratta solo da alcuni mesi.

L'RX del piede bilaterale mostrava una marcata osteosclerosi della sottoastraglica con un assetto morfologico di Piede normale (fig. 6).

L'esame clinico era sovrapponibile a quello del caso precedente; calcagno in asse simmetrico con il controlaterale, assenza di contrattura; escursioni articolari completamente libere se si esclude blocco della sottoastraglica. Solo a destra era presente un Segno di Tinel (+) con irradiazione alla porzione mediale della pianta del piede.

L'esame TC comparativo della Sottoastraglica (Marzo 1992) mostrava evidente Sinostosi Astragalo-Calcaneare in corrispondenza del Substantaculum Tali, di tipo fibro-sclerotico ed osseo con rime articolari ridotte e margini irregolari (fig. 7).

L'EMG: negativo.

In conseguenza del quadro clinico comunque blando nei confronti del caso precedente e data la negatività degli esami elettrodiagnostici, al paziente è stato consigliato un periodo di attesa rispetto ad un eventuale intervento chirurgico.

In atto sta effettuando Terapia Medica Antinfiammatoria (con FANS) ed Antinevritica (con Vitamine del Compl. B) oltre ad un trattamento FKT consistente in Idroterapia Galvanica e Massoterapia

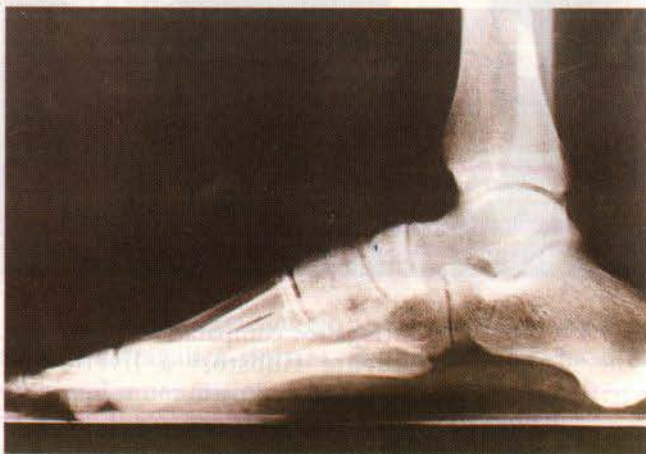


Fig. 6 – Rx piede dx in carico. È apprezzabile sclerosi della sottoastraglica e dubbi segni Rx grafici di stress della astragalo-scafoidea; la sinostosi è inapparente.





Fig. 7 – TC comparativa. Evidente la maggior protusione a dx del blocco sinostotico per altro bilaterale.

da cui sta traendo utile giovamento.

Riteniamo tuttavia che la Sindrome sia ancora in evoluzione e che meriti un trattamento chirurgico sia per la profilassi della Sindrome del Tunnel sia con la finalità di eliminare il ponte osseo con ripristino almeno parziale della funzionalità articolare.

## CONSIDERAZIONI

I 2 casi descritti testimoniano delle sindromi molto rare; in letteratura infatti sono descritti in tutto una decina di casi. L'aspetto più interessante dal punto di vista della medicina militare è la considerazione che vi possono essere delle sinostosi astragalo calcaneari completamente asintomatiche o così pauci sintomatiche da non sollecitare un consulto o comunque da poter sfuggire alla diagnosi. Eppure il sintomo clinico di sospetto è facilmente evidenziabile per l'assenza dell'escursione articolare della sottoastraglica. Questa condizione provoca presumibilmente disturbi funzionali importanti e crisi dolorose in caso di assetto funzionale in pronazione mentre può sfuggire o essere confusa con sintomatologie dolorose funzionali aspecifiche quando interviene in piedi con assetto sottoastraglico equilibrato o in leggero cavo.

Riteniamo pertanto che la manovra clinica di escursione della sottoastraglica, la ricerca di segni diretti e indiretti all'esame radiografico ed eventualmente la T.C. debbano essere sempre eseguite in tutte le tarsalgie e le sindromi senotarsiche di non chiara eziopatogenesi.

**Riassunto.** – Si considerano due casi di sinostosi astragalo-calcaneare mediale manifestatasi clinicamente con una sindrome del tunnel tarsale. In entrambi i casi il blocco dell'articolazione astragalo-calcaneare si realizza in posizione di non completa pronazione anziché, come più frequentemente accade, in posizione di pronazione completa.

Secondo gli Autori rappresenta questo il segno clinico di sospetto in molti casi di sinostosi astragalo-calcaneari asintomatiche o pauci sintomatiche. Importanza è data inoltre all'esame Rx ed alla T.C. che devono essere sempre richiesti in tutte le tarsalgie e le sindromi senotarsiche di difficile inquadramento.

**Résumé.** – On considère deux cas de synostose astragale-calcaneaire médiale, qui se manifestent cliniquement avec un syndrome du tunnel tarsal. Dans les deux cas le bloc de l'articulation astragale-calcaneaire se réalise en position de pronation pas pleine plutôt que, comme il plus fréquemment se vérifie, en position pleine de pronation. A l'avis des Auteurs, ce signe clinique représente dans beaucoup de cas le symptôme du suspect de synostose astragale-calcaneaire asymptomatique ou peu symptomatique.

Beaucoup d'importance on donne aussi aux examens Rx et T.C., qui doivent toujours être effectués dans toutes les tarsalgies et les syndromes du sinus de tarse, difficiles à encadrer.

**Summary.** – The Authors consider two cases of medial talus-calcaneal synostosis clinically revealed by a tarsal tunnel syndrome. Both cases present the block of the talus calcaneal joint in an uncomplete pronated position rather than, as usual, in a complete pronated one. According to the Authors this is the most important clinical mark in many cases of asymptomatic or not very symptomatic talus-calcaneal synostosis.

Rx and T.C. examinations are very important and must always be done in every case of tarsal syndrome hard to classify.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Elkus R.A.: «Tarsal coalition in the young athlete». American Journal of Sports Medicine (JC: 3yr) 14 (6): 477-80, 1986;



- 2) Perlman M.D., Wertheimer S.J.: «Tarsal coalitions». *Journal of Foot Surgery*. (JC:iah) 25 (1): 58-67, Jan-Feb 1986;
  - 3) Jacobs A.M., Sollecito V., Oloff L., Klein N.: «Tarsal coalitions: an instructional review». *Journal of Foot Surgery*. (JC:iah) 20 (4): 214-21, Winter 1981;
  - 4) Ricciardi-Pollini, Moneta, Faves: «The tarsal tunnel syndrome, a report of eight cases». Vol., 6, 146-149, 1985;
  - 5) Bonk J.H., Tozzi M.A.: «Congenital talonavicular synostosis. A review of the literature and a case report». *Journal of the American Podiatric Medical Association*. (JC:jpa) 79 (4): 186-9, Apr. 1989;
  - 6) Puleo D.C., Knudsen H.A., Sharon S.M.: «Talar exostosis as a cause of tarsal tunnel syndrome». *Journal of the American Podiatric Medical Association*. (JC:jpa) 77 (3): 147-9, Mar. 1987;
  - 7) Sato K., Sugiura S.: «Naviculo-cuneiform coalition-report of three cases». Department of Orthopaedic surgery, Nagoya University School of Medicine Japan. *Nippon Seikeigaka Gakkai Zasshi-Journal of the Japanese Orthopaedic Association*. (JC:ion) 64 (1): 1-6, Jan 1990;
  - 8) Pisani G.: «Piede astragalico e Piede calcaneare». *Minerva ortopedica*, 1976;
  - 9) Kapandiy J.A.: «Fisiologia Articolare». Ed. EMI, Roma, 1974;
  - 10) Heimkes B., Posel P., Stotz S. and Wolf K.: «The proximal and distal tarsal tunnel syndromes: an anatomical study». *International Orthopedics (Silot)* 11: 193-196, 1987;
  - 11) Takakura Y., Kitada C., Sugimoto K., Tanaka Y, Tamay S.: «Tarsal tunnel syndrome—causes and results of operative treatment». *Journal of Bone & Joint Surgery* – 73 (1): 125-8, Jan 1991.
-



## L'USO DELLE SUTURATRICI MECCANICHE PER CUTE IN CHIRURGIA DI GUERRA: L'ESPERIENZA IN SOMALIA

V. Quagliara\*

R. Depalo\*\*

### INTRODUZIONE

Il lavoro prende spunto dall'attività svolta dal "Nucleo Chirurgico" dell'Ospedale Militare di Bari presso l'Ospedale da campo "Centauro" in località Johar (Somalia) nel periodo 7 settembre-7 novembre 1993.

Caratteristica generale della Chirurgia di Guerra è il limitarsi al trattamento d'urgenza di una gran massa di feriti in condizioni critiche. Nel nostro caso questo concetto, che ha comunque improntato la nostra attività, è stato in parte superato dalle circostanze socio-politiche della Somalia e dal carattere prevalentemente umanitario della Missione "Ibis". Infatti l'Ospedale campale "Centauro" era l'unica struttura sanitaria operante nel Distretto di Johar (circa 40.000 abitanti) e, oltre all'assistenza sanitaria ai Militari del Contingente Italiano, doveva soccorrere l'intera popolazione del Distretto coinvolta direttamente nella guerra civile.

Pertanto, oltre alla classica patologia bellica (ferite penetranti e perforanti, politraumatismi, etc.), era necessario fronteggiare le patologie comuni indifferibili (neoplasie, tagli cesarei, peritoniti, etc.).

Queste patologie risentivano comunque dell'ambiente di vita dei pazienti somali e l'esito del trattamento chirurgico era condizionato in gran parte dalle scadenti condizioni igieniche, da carenze nutrizionali, dall'alta incidenza di patologie preesistenti o concomitanti (tubercolosi, malaria, epatopatie, parassitosi intestinali, bilharziosi, lue). Inoltre il pericolo incombente del possibile arrivo di un gran numero di feriti in qualunque istante costringeva ad

accorciare, per quanto possibile, i tempi tecnici anche degli interventi di elezione per liberare rapidamente la Sala Operatoria.

In quest'ottica, e avendo notato anche un'alta incidenza di deiscenze e di infezioni delle ferite chirurgiche, forse legate a peculiari caratteristiche fisiopatologiche dei pazienti di colore, abbiamo utilizzato, sin dai primi giorni, le suturatrici meccaniche per cute.



Fig. 1 – Isterectomia.

\* Capo Reparto Chirurgia.

\*\* Capo Servizio Ginecologia.



## MATERIALI E METODI

Le suturatrici a disposizione erano del tipo monouso-monopaziente e utilizzavano punti in acciaio chirurgico preconfezionati nello strumento, del tipo "regolare".

Sono state impiegate nei seguenti casi:

### *Chirurgia generale.*

- n. 1 carcinoma di mammella destra;
- n. 1 idronefrosi da calcolosi renale sinistra;
- n. 3 peritoniti;
- n. 1 ematocelo destro, post-traumatico;
- n. 1 ernia inguinale destra;
- n. 5 ferite da arma da fuoco con ritenzione di proiettile;
- n. 2 ampie ferite da taglio.



Fig. 2 - Mastectomia.



Fig. 3 - Controllo.

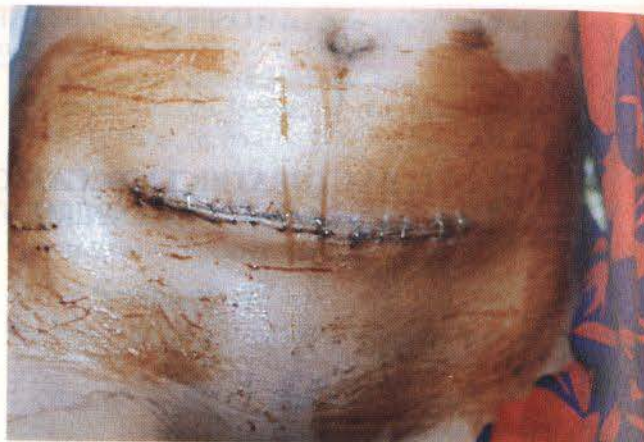


Fig. 4 - Annessiectomia con taglio sec. Pfannenstiel.



Fig. 5 - Erniotomia inguinale.

### *Ginecologia e Ostetricia*

- n. 2 isterectomie;
- n. 1 annessiectomia;
- n. 1 fistola vescico-vaginale;
- n. 5 tagli cesarei.

### *Ortopedia*

- n. 1 osteosintesi femorale con placca e viti.

### *Pronto Soccorso*

- n. 87 ferite di varia natura.





Fig. 6 – Laparotomia esplorativa per ferita penetrante.



Fig. 7 – Ferita da taglio.

Inoltre in 18 casi sono state utilizzate le suturatrici meccaniche per chiudere le breccie toraciche o addominali residue alla rimozione di tubi di drenaggio.

Con suture tradizionali (seta o materiali sintetici) sono stati trattati:

- n. 43 pazienti in Sala Operatoria e
- n. 54 pazienti in Pronto Soccorso.

## RISULTATI

Su 130 casi trattati con suturatrici meccaniche per cute si è avuta una sola deiscenza, peraltro parziale e facilmente riparata con "steri-strips", e 3 infezioni localizzate, risolte con drenaggio mediante la rimozione di uno "staple" e successiva guarigione per seconda intenzione (3,1% dei casi).

La deiscenza si verificava in uno dei primi casi trattati, alla rimozione degli "staples" in ottava giornata. Da quel momento si è deciso di rimuovere tutte le suture in dodicesima giornata. Su 93 casi trattati con suture tradizionali si sono verificate 11 deiscenze e 15 casi di infezione (25%).

Da segnalare che in tutti i casi, indipendentemente dal tipo di sutura utilizzato, veniva adottata la medesima profilassi antibiotica e le medesime medicazioni eseguite a giorni alterni; la rimozione dei punti avveniva comunque in dodicesima giornata.

## CONSIDERAZIONI

Dall'analisi di questi dati emerge sicuramente un primo vantaggio nell'uso delle suturatrici meccaniche per cute: la rapidità e la maneggevolezza di impiego.

Un secondo dato, riscontrato empiricamente, è stato quello relativo alla netta riduzione delle complicanze suppurative e delle deiscenze.

Le basi fisiopatologiche di questa seconda osservazione potrebbero risiedere in peculiarità dei processi biologici riparativi della popolazione somala.

Riteniamo quindi particolarmente utile l'utilizzo delle suturatrici meccaniche per cute in tutti i casi in cui è richiesta una velocità di esecuzione e un rapido recupero funzionale dei pazienti trattati, come è tipico della Chirurgia di Guerra.

**Riassunto.** – I presupposti della Chirurgia di Guerra impongono un accorciamento dei tempi tecnici degli interventi.

In quest'ottica l'uso degli "skin staples" si è rivelato particolarmente vantaggioso contribuendo, oltretutto, all'abbattimento dell'incidenza di complicazioni.

**Résumé.** – Les prémisses de la Chirurgie de Guerre imposent un raccourcissement des temps techniques des interventions.

Selon ce point de vue l'usage des "skin staples" s'est révélé particulièrement avantageux et a contribué en outre, à l'incidence des complications.

**Summary.** – The aim of "emergency war surgery" is to shorten the procedures during any surgical intervention.

For this purpose the use of skin staples has been very advantageous contributing to decrease the incidence of complications.



## I DENTI DOPPI (DOUBLE TEETH) Descrizione di tre casi clinici

R. Scotti di Uccio

M.R. Russomanno

M. Cassetta

### INTRODUZIONE

I denti doppi (double teeth) rappresentano una anomalia di sviluppo (5) causata dalla unione di due gemme dentarie o dalla incompleta divisione di una gemma dentaria (2, 10, 14, 15, 20, 26, 27, 29, 43, 44), assai frequente nella prima dentizione (2, 5, 23, 25, 28, 37, 44). In letteratura sono stati utilizzati diversi termini per descrivere tale anomalia quali fusione, geminazione, unione congenita, denti uniti, sinodontia, schizodontia, dicotomia, "twinning" (2, 8, 9, 18, 23, 31, 41), ma il termine da noi utilizzato di denti doppi (double teeth), inizialmente suggerito da Moody (27), viene preferito da molti Autori (2, 10, 14, 15, 20, 26, 30, 43, 44). In molti casi, infatti, è clinicamente e radiologicamente difficile stabilire se si è in presenza di una geminazione ovvero di un tentativo incompleto del dente di dividersi, mediante invaginazione, durante l'odontogenesi, che esita in un dente con una corona bifida, una radice, un canale radicolare, in un paziente senza alterazioni della formula dentaria (2, 20, 30, 43), o di una fusione ovvero dell'unione, durante l'odontogenesi, di due distinte gemme dentarie, che esita in un dente con corona bifida, una radice e due canali radicolari, con alterazione della formula dentaria (2, 20, 26, 44). Risulta, per esempio, estremamente difficile stabilire se un dente doppio è il risultato (2, 13):

- dell'unione di due gemme dentarie della serie normale (fusione);
- del tentativo di dividersi di una gemma dentaria della serie normale (geminazione);
- del tentativo di dividersi di una gemma dentaria con agenesia di un elemento dentario vicino (fusione o geminazione?);

- dell'unione di una gemma dentaria della serie normale con una gemma di un elemento in eccesso ed agenesia di un elemento dentario vicino (fusione o geminazione?). In ogni caso risulta scarsamente indicativo il numero di denti normalmente presenti in arcata (2, 44).

Dalla revisione della letteratura si comprende, inoltre, come non sia appropriato includere tra i denti doppi i due distinti elementi dentari che originano dal "twinning" (41). Il "twinning", infatti, consiste in una geminazione con divisione completa e formazione di due elementi speculari e rappresenta, quindi, un'anomalia di numero in eccesso e non un'anomalia di sviluppo (20). Una particolare categoria di denti doppi, infine, è rappresentata dalla concrescenza, che consiste nell'unione delle radici di due denti tramite il cemento. Tale unione avviene dopo lo sviluppo della corona, interessando le radici più della corona ed il cemento più della dentina (20, 29, 30, 31, 37, 40, 41). Etiopatologicamente la concrescenza sembra essere determinata da traumi dentali con riassorbimento dell'osso interdentale, avvicinamento delle radici, deposizione secondaria di cemento ed unione delle stesse (20, 40, 41); l'unione delle due radici può iniziare anche prima dell'eruzione. Tale anomalia interessa solitamente due elementi dentari, raramente tre (40), ed in ogni caso esclusivamente appartenenti alla serie permanente (5, 20, 40). La prevalenza dei denti doppi è maggiore nella prima dentizione, variando dallo 0,1% al 3,7% (2, 7, 8, 13, 14, 21, 24, 25, 28, 29, 30, 37, 44), e minore nella dentizione permanente, variando dallo 0,1% allo 0,8% (2, 7, 8, 13, 20). I due sessi sono interessati in eguale misura (2, 7, 8, 13, 14, 20, 30, 40).

Alcuni Autori hanno riportato una maggiore prevalenza di denti doppi nella razza Asiatica rispetto alla razza Caucasica (15, 30, 33, 40, 44). Brook (2), invece, nega tale dato epidemiologico, riportando una eguale prevalenza nelle diverse razze. Le sedi più frequentemente interessate sono le regioni anteriori, in entrambe le dentizioni (2, 20, 29, 30, 37, 44), risultando rara la presenza di denti doppi nella regione molare (2, 29, 30, 44), mentre in tale sede è comune la concrescenza (2, 17, 43). Alcuni Autori, poi, riportano una maggiore frequenza di denti doppi nella mandibola (2), mentre altri riportano un'eguale frequenza nei due mascellari (14, 28). I denti doppi possono presentarsi bilateralmente tanto nella dentizione decidua che in quella permanente (2, 25, 26, 28, 41) ed in casi rarissimi si sono presentati tre elementi dentari fusi in un unico elemento anomalo (2, 28, 43): in questi casi sono presenti uno (4, 28) oppure due (43) elementi dentari in eccesso. In caso di fusione di tre elementi dentari sembra non appropriato il termine di denti doppi (23, 24), ma è preferibile utilizzare il termine di denti tripli (triple teeth formation) (23, 24, 29, 30). La presenza di denti doppi nella prima dentizione si può associare ad anomalie dei corrispondenti permanenti. Frequenti sono l'agenesia e la presenza di elementi in eccesso (2, 4, 13, 14, 20, 28, 30, 44), mentre più rara è la presenza di permanenti di forma conoide oppure macrodonti (4, 14, 18, 20, 28, 30, 44). Sono stati descritti in letteratura, inoltre, casi di denti doppi decidui seguiti da denti doppi permanenti (3, 28). I denti doppi della prima dentizione, inoltre, possono causare un'eruzione ritardata dei successivi permanenti (2, 10, 30, 41, 43). Nei denti doppi, infine, è stata descritta una maggiore frequenza di dens in dente rispetto agli elementi normali (24, 30, 31). La maggioranza degli Autori riconosce ai denti doppi un'etiologia su base ereditaria (2, 3, 13, 14, 15, 18, 20, 26, 27, 30, 37, 38, 40, 41, 43) legata probabilmente ad un gene autosomico recessivo oppure dominante con bassa penetranza (2); in alcuni casi sembra che la trasmissione genetica sia legata al cromosoma x (2). Hitchin e Morris (18) hanno dimostrato sperimentalmente, nei casi che presentavano denti doppi, la persistenza nei mascellari della lamina dentaria, reputandola la causa originaria. Altri Autori hanno attribuito l'etiologia di questa anomalia a malattie sistemiche (lue) manifestatesi durante l'odontogenesi (2, 30, 31) o ad ipoplasie dentarie di origine metabolica (2, 30). Sono

stati imputati, infine, alcuni fattori etiologici esogeni quali la talidomide (2, 30), il trypan blue e le alte dosi di vitamina A (2, 10, 19, 30). La maggioranza degli Autori afferma che la patogenesi dei denti doppi è probabilmente legata al trauma provocato da forze fisiche anomale su una (invaginazione —> geminazione) o più (contatto —> fusione) gemme dentarie in via di sviluppo (1, 3, 10, 15, 16, 21, 34, 35, 37, 41). Spouge (39), invece, afferma che l'origine dei denti doppi è puramente casuale. I denti doppi possono causare, in seguito all'aumento della dimensione della corona dentaria, malocclusione ed eruzione ritardata oppure ectopica degli elementi permanenti (4, 13, 15, 23, 30, 42, 44), mentre la presenza di denti doppi nei settori anteriori determina problemi estetici difficilmente risolvibili (15, 24, 30, 44). Estremamente rara, invece, è l'insorgenza di cisti follicolari in denti doppi inclusi (1, 12). A causa della difficile detersione delle anfrattuosità spesso presenti in corrispondenza della linea di giunzione dei due elementi costituenti i denti doppi, risulta aumentata la frequenza di lesioni cariose (13, 24, 44); altrettanto frequenti, per lo stesso motivo, sono i problemi gengivali e/o parodontali (13, 15, 24, 30). Considerando gli eventuali interventi terapeutici va innanzi tutto evidenziato che in presenza di denti doppi nella dentizione decidua deve essere sempre sospettata una anomalia di eruzione dei permanenti; è consigliabile, in questi casi, indagare precocemente, con un attento esame clinico-radiografico, ed eventualmente intervenire chirurgicamente, nei tempi e modi appropriati (2, 17). La terapia di tale anomalia nella dentizione permanente varia da caso a caso, in ragione della variabile morfologia dei denti doppi (2, 15). La terapia che più di frequente viene utilizzata, nel caso di denti doppi dei settori lateroposteriori, è l'exeresi (15). Nel caso di denti doppi nel settore anteriore l'exeresi, quando necessaria, deve essere seguita da successive terapie riabilitative ortodontiche e protesiche (22, 31). Intervento terapeutico sicuramente conservativo e quindi consigliabile quando applicabile è l'odontotomia, con eventuale terapia ortodontica, e successivo restauro conservativo o protesico (2, 10, 15); tale intervento può essere limitato ad un solo moncone o esteso, quando possibile, ad entrambi (37, 43). A causa della complessa morfologia pulpale l'odontotomia implica, quasi sempre, una successiva terapia endodontica, non sempre facilmente attuabile (30, 31).



## CASI CLINICI

### Caso clinico n. 1

Una bambina di anni 4, di origine peruviana, giungeva alla nostra osservazione per la carie destrutturante degli elementi dentari decidui del gruppo antero-superiore (Figg. 1, 2). All'esame obiettivo risultava evidente che la carie aveva interessato il 52, il 51 ed il 61. Il 52 ed il 61 presentavano una morfologia anomala, non certo assimilabile a quella di elementi della prima dentizione, facendo insorgere il sospetto diagnostico per la presenza di denti doppi. Dall'anamnesi familiare si appurava l'assenza di precedenti casi di anomalie dentarie nei collaterali ed ascendenti. Successivamente tale reperto anamnestico veniva confermato dall'esame obiettivo del cavo orale dei genitori e delle due sorelle. L'anamnesi

fisiologica risultava negativa per assunzione di farmaci, malattie od altre complicanze durante la gravidanza; il parto era stato eutocico; risultavano altresì assenti traumi oro-facciali o anomalie dell'eruzione. Gli elementi malformati si presentavano con carie destrutturante del 61 e carie superficiale del 52. Considerando il 52, la lesione cariosa interessava la linea di giunzione di quelli che sembravano due elementi congiunti (Fig. 3); anche per la carie destrutturante del 61 si poteva ipotizzare la stessa origine. Dall'esame delle arcate dentarie risultava, inoltre, un aumento dell'overjet ed un'asimmetria della linea mediana, da imputarsi all'aumento del diametro mesio-distale degli elementi malformati. Dall'esame parodontale si obiettivava la gengivite marginale in corrispondenza dei due elementi malformati, imputabile alla loro forma anomala. Veniva richiesto, quindi, un esame radiografico ortopantomografico, per confermare l'ipotesi diagnostica di denti doppi (Fig. 4). Da tale esame si poteva



Fig. 1



Fig. 2

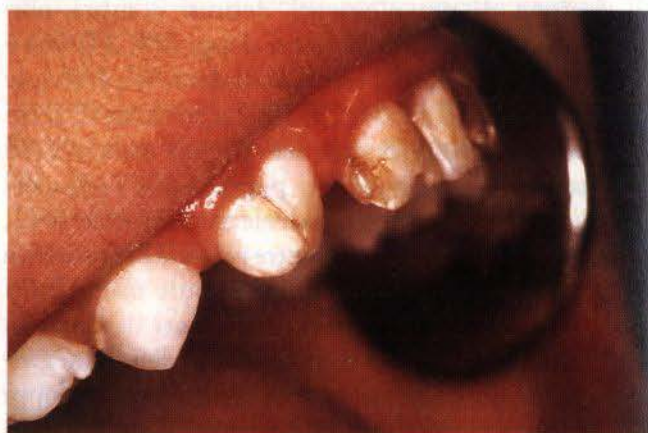


Fig. 3

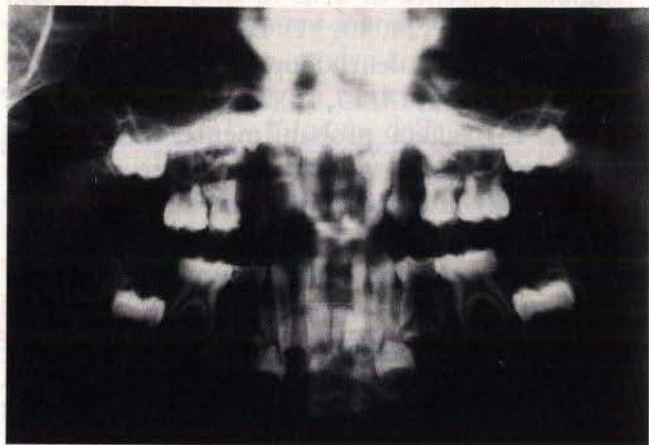


Fig. 4



riscontrare che il 52 ed il 61, malformati, presentavano un unico canale radicolare in un'unica radice, mentre non risultavano essere presenti anomalie dei corrispondenti permanenti. Basandosi sugli aspetti clinici e radiografici si poteva porre diagnosi di denti doppi. Si procedeva, quindi, alla cura conservativa degli elementi dentari e, trattandosi di elementi decidui, al controllo periodico, clinico e radiografico, onde prevenire eventuali anomalie dell'eruzione dei corrispondenti elementi permanenti.

#### *Caso clinico n. 2*

Un giovane dell'età di 21 anni si presentava alla nostra osservazione per una visita di controllo. All'esame obiettivo intraorale risultava evidente l'unione di 47 e 48, con un'iniziale lesione cariosa in corrispondenza della linea di giunzione tra i due elementi dentari congiunti (Fig. 5, 6). L'anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota erano negative per la patologia in atto. Veniva richiesta una ortopantomografia. Da tale esame radiografico si evidenziava la presenza di un dente doppio con un'unica camera pulpare e tre radici (Fig. 7). Si procedeva, quindi, alla cura conservativa della lesione cariosa ed al controllo clinico periodico.

#### *Caso clinico n. 3*

Un giovane di circa 20 anni giungeva alla nostra osservazione per la pericoronite del 38 in disodontiasi. Veniva richiesto un esame radiografico ortopantomografico dal quale risultava evidente la presenza di un 38 malformato in disodontiasi (Fig. 8).



Fig. 6

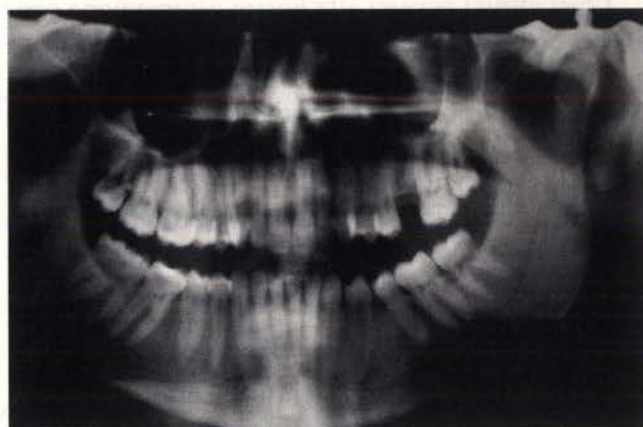


Fig. 7



Fig. 8



Fig. 5



L'anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota, anche in questo caso, risultavano negative per la patologia in atto. Si procedeva all'exeresi chirurgica. L'elemento dentario estratto mostrava l'aspetto di un dente triplo (triple teeth) nel quale si potevano riconoscere tre elementi di cui uno principale e gli altri due accessori (Fig. 9). Si procedeva, quindi, alla sezione del dente triplo lungo la giunzione amelocementizia. Tale sezione ha evidenziato la presenza di una camera pulpare comune degli elementi accessori e l'unione, a mezzo della dentina, di questi ultimi all'elemento principale (Fig. 10).

## DISCUSSIONE

I casi clinici occorsi alla nostra osservazione confermano la difficile discriminazione tra fusione e geminazione che ha portato la maggioranza degli Autori a preferire il termine di denti doppi (double teeth) (2, 10, 14, 15, 20, 26, 27, 29, 43, 44). Nel primo caso clinico, infatti, è difficile stabilire se il 52 ed il 61, malformati, siano il risultato di una geminazione oppure della fusione con un elemento in eccesso. Nel secondo caso clinico, inoltre, ricorrono tutte le varianti già menzionate nell'introduzione (2, 13). L'elemento malformato, infatti, può essere il risultato dell'unione delle gemme dentarie di 47 e 48 (fusione) oppure del tentativo di dividersi della gemma dentaria del 47 (geminazione) con agenesia del 48, considerando l'assenza, confermata dall'anamnesi, del 38 (fusione o geminazione?) o, infine, dell'unione della gemma dentaria del 47 con

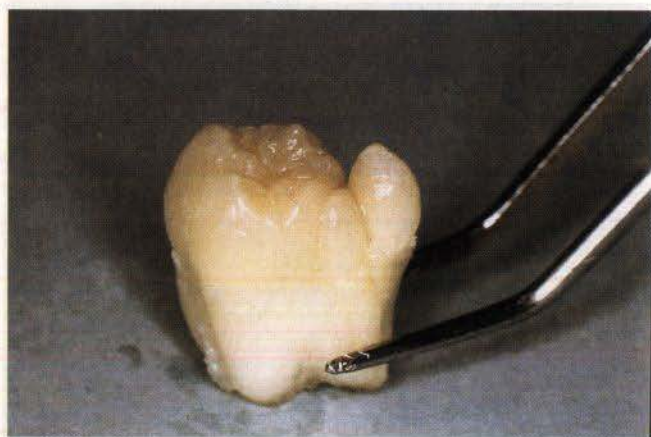


Fig. 9



Fig. 10

la gemma di un elemento in eccesso ed agenesia del 48, considerando, anche in questo caso, l'assenza del 38 (fusione o geminazione?). Nel terzo caso clinico, infine, è impossibile stabilire se il dente triplo è originato dal tentativo di dividersi in tre parti del 38 (geminazione) oppure dall'unione della gemma del 38 con le gemme di uno o due elementi in eccesso (fusione). In quest'ultimo caso, inoltre, la fusione può essere occorsa tra il 38 ed un elemento in eccesso a sua volta geminato oppure tra il 38 e due elementi in eccesso. Come già affermato da Brook (2) e Yuen (44), siamo concordi nel riconoscere la scarsa importanza della formula dentaria in presenza di denti doppi. Considerando la possibile evenienza in caso di denti doppi nella prima dentizione di anomalie dei corrispondenti permanenti, nel caso clinico numero 1, dall'esame radiografico ortopantomografico non si sono riscontrate quelle anomalie, riportate da alcuni Autori, quali l'agenesia, la presenza di elementi in eccesso, la macrodonzia oppure la forma conoide dei corrispondenti permanenti (2, 4, 13, 14, 18, 20, 28, 30, 44). Anche se la maggioranza degli Autori riconosce ai denti doppi una etiologia su base ereditaria (3, 14, 18, 20, 26, 43), nella nostra casistica, seppur limitata, non sono presenti, nell'anamnesi familiare, accuratamente condotta su ascendenti e collaterali, dati che possano confermare tale ipotesi. I casi clinici 1 e 2, infine, confermano la notevole frequenza, nei denti doppi, di lesioni cariose, problemi gengivali e/o parodontali a causa della difficile detersione delle anfrattuosità spesso presenti in cor-



rispondenza della linea di giunzione degli elementi congiunti (13, 15, 24, 30, 44).

**Riassunto.** — Gli Autori descrivono, dopo un'ampia rassegna della letteratura, due casi clinici di denti doppi (double teeth) ed un raro caso di dente triplo (triple teeth).

**Résumé.** — Les Auteurs décrivent, après une revue étendue de la littérature, deux cas cliniques de dents doubles et un cas rare de dent triple.

**Summary.** — The Authors describe, after a wide review of the literature, two clinical cases of double teeth and a rare case of triple tooth.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Abrams R.A.: «Fusion of a third molar to a supernumerary tooth with an associated dentigerous cyst». *Austr. Dent. J.*, 24: 141, 1979;
- 2) Brook A.H., Winter G.B.: «Double teeth». *Brit. Dent. J.*, 129: 123, 1970;
- 3) Bier S.J.: «Fusion». *N.Y. St. Dent. J.*, 24: 246, 1958;
- 4) Burley M.A., Reynolds C.A.: «Gemination of three anterior teeth». *Br. Dent. J.*, 118: 169, 1965;
- 5) Capozzi L., Gombos F., Masi P., Modica R., Valletta G.: «Patologia speciale odontostomatologica». U.S.E.S. Firenze; 1987;
- 6) Chen H.S., Huang Y.R.: «Fusion of third and fourth mandibular molars?». *Oral Surg., Oral Med., Oral Path.*, 73: 767, 1991;
- 7) Clayton J.M.: «Congenital dental anomalies occurring in 3,557 children». *J. Dent. Chil.*, 23: 206, 1956;
- 8) Croll T.P., Rains N.J., Chen E.: «Fusion and gemination in one dental arch: report of case». *J. Dent. Chil.*, 48: 297, 1981;
- 9) De Jonge T.E.: «Geminate tooth formation». *Dent. Abstr.*, 2: 41, 1957;
- 10) Delany G.M., Goldblatt L.I.: «Fused teeth: a multidisciplinary approach to treatment». *J.A.D.A.*, 103: 732, 1981;
- 11) Fink H.D., Venokur P.C.: «Posterior fusion». *Oral Surg., Oral Med., Oral Path.*, 42: 852, 1976;
- 12) Galik K.A.: «Supernumerary teeth and dentigerous cyst». *Oral Surg., Oral Med., Oral Path.*, 41: 667, 1976;
- 13) Gersh R.P., Isler S.: «Bilateral connation of primary molars: report of a case». *J. Dent. Chil.*, 40: 39, 1973;
- 14) Grahnen H., Granath L.: «Numerical variations in primary dentition and their correlation with the permanent dentition». *Odont. Rev.*, 12: 348, 1961;
- 15) Guey-Lin H., Chi-Cheng T.: «Fusion of maxillary third and supernumerary fourth molars. Case report». *Austr. Dent. J.*, 34: 219, 1989;
- 16) Hemming S.B.: «Third and fourth molar fusion». *Oral Surg., Oral Med., Oral Path.*, 48: 572, 1979;
- 17) Heslop I.H.: «True gemination in posterior teeth». *Br. Dent. J.*, 97: 93, 1954;
- 18) Hitchin A.D., Morris I.: «Geminated odontome-connation of incisors in the dog-its etiology and ontogeny». *J. Dent. Res.*, 45: 575, 1966;
- 19) Knudson P.A.: «Malformations of upper incisors in mouse embryos with encephaly induced by trypan blue». *Acta Odontol. Scand.*, 24: 647, 1966;
- 20) Levitas T.C.: «Gemination, fusion, twinning and concrescence». *J. Dent. Chil.*, 32: 93, 1965;
- 21) Lowell L.J., Solomon A.L.: «Fused teeth». *J.A.D.A.*, 68: 762, 1964;
- 22) Maccalum W.D.: «Bilateral connate incisors». *Br. Dent. J.*, 125: 405, 1968;
- 23) Mader C.L.: «Fusion of teeth». *J.A.D.A.*, 98: 62, 1979;
- 24) Mader C.L.: «Double dens in dente in a geminated tooth». *Oral Surg., Oral Med., Oral Path.*, 47: 573, 1979;
- 25) Menczer L.F.: «Anomalies of the primary dentition». *J. Dent. Chil.*, 22: 57, 1955;
- 26) Miles A.E.W.: «Malformation of the teeth». *Proc. Roy. Soc. Med.*, 47: 817, 1954;
- 27) Moody E., Montgomery L.B.: «Hereditary tendencies in tooth formation». *J.A.D.A.*, 21: 1774, 1934;
- 28) Munro D.: «Gemination in the deciduous dentition». *Br. Dent. J.*, 104: 238, 1958;



- 29) O'Reilly P.M.R.: «A structural and ultrastructural study of a fused tooth». *J. Endodontics*, 15: 442, 1989;
- 30) O'Reilly P.M.R.: «Structural and radiographic evaluation of four cases of tooth fusion». *Austr. Dent. J.*, 35: 226, 1990;
- 31) Roberts D.H.: «Developmental defects of the teeth and their treatment by crowning». *Dent. Practit.*, 17: 431, 1966;
- 32) Ruprecht A., Batniji S., El-Neweihi E.: «Double teeth: the incidence of gemination and fusion». *J. Pedodontics*, 9: 332, 1985;
- 33) Saito T.: «A genetic study on the degenerative anomalies of deciduous teeth». *JPN. J. Hum. Genet.*, 4: 27, 1959;
- 34) Salama K.: «Report of three cases of developmental fusion of teeth in the maxillary permanent incisors». *Egypt. Dent. J.*, 9: 36, 1963;
- 35) Shafer W.G., Hine M.K., Levy B.M.: «A textbook of oral pathology». W.B. Saunders Co. Philadelphia; 1974;
- 36) Shteyer A.: «Fusion of a third mandibular molar with a distomolar». *Oral Surg., Oral Med., Oral Path.* 42: 410, 1976;
- 37) Smith G.A.: «Double teeth». *Br. Dent. J.*, 148: 163, 1980;
- 38) Sperber G.H.: «Genetic mechanism and anomalies in odontogenesis». *J. Can. Dent. As.*, 33: 433, 1967;
- 39) Spouge J.D.: «Oral pathology». C.W. Mosby Co. St. Louis; 1973;
- 40) Stewart R.E., Barber T.K., Troutman K.C., Wei S.H.I.: «Pediatric dentistry». C.V. Mosby Co. St. Louis; 1982;
- 41) Tannenbaum K.A., Alling E.E.: «Anomalous tooth development». *Oral Surg., Oral Med., Oral Path.*, 16: 883, 1963;
- 42) Winter G.B.: «Local pathological conditions influencing the development of the upper labial segment». *Dent. Practit.*, 17: 153, 1966;
- 43) Winter G.B.: «Hereditary and idiopathic anomalies of tooth number, structure and form». *Dent. Clin. North Am.*, 13: 355, 1969;
- 44) Yuen S.W.H., Chan J.C.Y., Wei S.H.I.: «Double primary teeth and their relationship with the permanent successor: a radiographic study of 376 cases». *Pediatric Dentistry*, 9: 42, 1987.



## UN RARO CASO DI TRAUMA SPORTIVO

S. Moscato

G. Tilesi

### INTRODUZIONE

Le ferite da taglio conseguenti a traumatismi sportivi sulle piste da sci sono una patologia rara per non dire sconosciuta per il medico di un pronto soccorso urbano.

Le ferite da lamina di sci occupano un posto di minor rilievo nella traumatologia sportiva della pratica dello sci; le fratture e le lesioni osteo-articolari rappresentano percentuali maggiori con rapporti rispetto alle prime che vanno da 1:5 a 1:10 (1, 2).

Tuttavia abbiamo notato con interesse come tali lesioni nella pratica di pronto soccorso nella traumatologia sportiva dello sci fossero a nostro avviso abbastanza ricorrenti destando un certo interesse sia per la patologia che potremmo definire "nuova", sia per la conseguente terapia chirurgica.

Malgrado la carenza di un centro traumatologico, supportato da una buona dotazione di materiale e strumentario efficiente e con esperienza pluriennale di pronto soccorso chirurgico, abbiamo deciso il trattamento in loco di tale patologia senza inviare i pazienti presso strutture specialistiche di competenza.

### CASO CLINICO

S.A. 26 anni.

Cadendo accidentalmente sulle piste urta contro il proprio sci.

La lamina dello sci gli provoca una ferita di circa 5 cm a livello del margine laterale del III inferiore della coscia in prossimità del ginocchio (fig. 1).

Soccorso tempestivamente dagli agenti del servizio piste veniva tamponato con garze sterili e soluzione antisettica e previo posizionamento di stecco-

benda, condotto presso il nostro ambulatorio.

Previa rimozione del tamponamento e dopo esecuzione di anestesia locale con Xilocaina al 2% veniva eseguita accurata ispezione della lesione.

Data la situazione locale si è preferito allargare il taglio allo scopo di avere una luce maggiore.

Dopo lenta ed accurata dissezione ed isolamento delle strutture è stata evidenziata oltre la lesione di cute e sottocute, la lesione della fascia lata con sfrangiamento del III inferiore del muscolo vasto laterale e la lesione parziale del tendine del muscolo tensore della fascia lata (3, 4, 5).

Praticando ulteriore anestesia locale più profonda veniva eseguita:

- Sutura del Muscolo Vasto laterale con PDS 3-0;
- Sintesi della fascia lata in Catgut 1-0 in continua con punti di Dexon 2-0 staccati (di rinforzo) a Zeta alla distanza di circa 1 cm uno dall'altro (fig. 2, 3);
- Rinforzo della lesione del tendine del muscolo tensore della fascia lata Dexon 3-0;

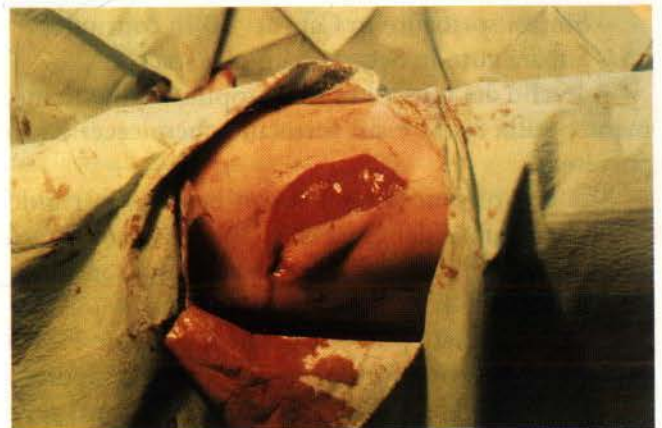


Fig. 1 – Ferita da lamina da sci. Lesione superficiale e profonda.



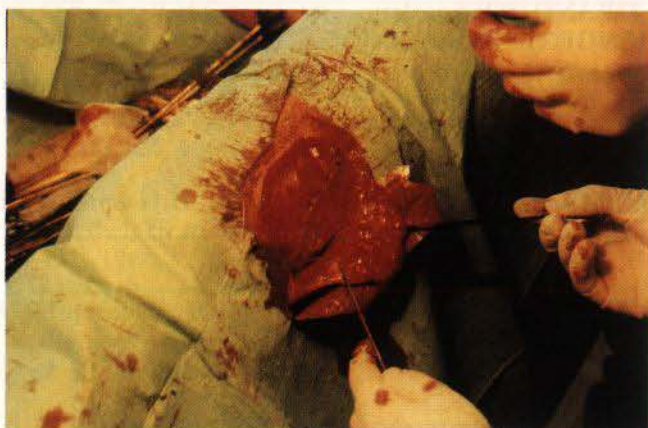


Fig. 2 – Ferita da lamina da sci. Sutura fascia e muscolo I fase.

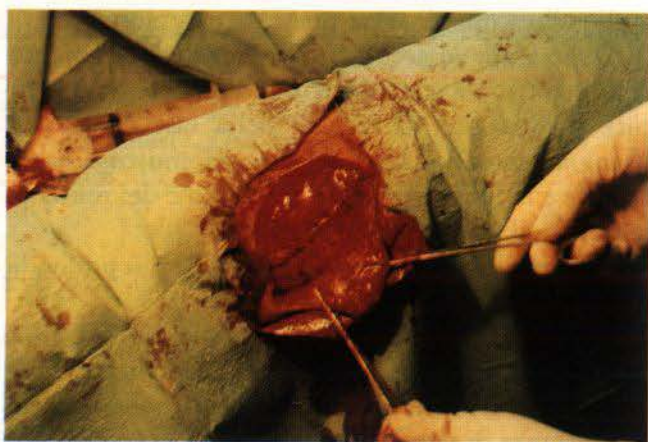


Fig. 3 – Ferita da lamina da sci. Sutura fascia e muscolo II fase.

- Sintesi sottocute in Catgut 3-0 in continua;
- Sutura cute in Seta 2-0 a punti staccati.

A livello del muscolo è stata applicata rifamicina, mentre sulla fascia e sul sottocute chemicecetina in polvere.

Si è completata la terapia con bendaggio rigido dell'articolazione del ginocchio. Il bendaggio è stato rimosso in 11<sup>a</sup> giornata, contestualmente sono stati rimossi i punti di sutura cutanei.

Nell'immediato post operatorio il paziente è stato trattato con antibioticotterapia a largo spettro (Ciprofloxacilina per OS) e FANS (Tenoxicam) per i sei giorni successivi.

A distanza di circa un mese dall'evento traumatico è stata eseguita una visita di controllo: il risultato

estetico è stato buono, la cicatrice è normoriepitelizzata senza segni di retrazione (6, 7).

L'obiettività articolare è risultata essere nei limiti.

Ottima contrattilità e forza ben conservata da parte del muscolo quadricipite. Abbiamo notato a distanza di un mese la riduzione di circa 1 cm della circonferenza del quadricipite femorale.

## CONCLUSIONI

Se da un lato le ferite da taglio causate da lamina di sci sono una patologia poco comune, le suddette lesioni non si differenziano molto dalle altre ferite da taglio (incidenti della strada, incidenti domestici, incidenti sul lavoro).

La terapia chirurgica e il trattamento post intervento sono sovrapponibili.

Nostra convinzione è che tutte le ferite da taglio debbono essere esplorate. Una volta detersa la ferita ed eseguita eventualmente l'emostasi si definiscono le strutture interessate dalla lesione. L'esecuzione di ulteriori manovre chirurgiche dipende da:

- 1) Situazione locale;
- 2) Gravità della lesione;
- 3) Numero delle strutture lese;
- 4) Condizioni Generali;
- 5) Abilità del chirurgo.

Nella nostra esperienza tutte le lesioni giunte alla nostra osservazione sono state trattate.

Se è vero che l'intervento non deve necessariamente essere eseguito in urgenza, d'altro canto la possibilità di poter portare a termine in una sola seduta ed in tempi brevi riduce le lesioni conseguenti all'ischemia e alla retrazione sulle strutture interessate (8).

A nostro avviso senza lanciarsi in ricostruzioni eroiche ma eseguendo semplici manovre chirurgiche abbiamo potuto eseguire presso il nostro presidio il trattamento diretto di tutte le lesioni giunte alla nostra osservazione.

I risultati fino a qui ottenuti ci fanno ben sperare e continuare quanto fatto a tutt'oggi.

**Riassunto.** – Nella loro attività di pronto soccorso presso il presidio Ospedaliero di Tirano gli Autori hanno potuto osservare una patologia traumatica poco frequente nei pronti soccorsi cittadini.

Sebbene nella pratica degli sport invernali le ferite da



taglio da lamina di sci sono meno frequenti rispetto alle lesioni osteo-articolari si tratta comunque di una patologia che merita alcune interessanti considerazioni sia per la diagnosi che per la terapia chirurgica-ricostruttiva.

**Résumé.** — Les Auteurs réfèrent d'une pathologie traumatique très particulière observée pendant leur activité divisionnelle dans l'Hôpital de Tirano, pathologie traumatique peu diffusée dans les autres Urgences des villes du Département.

Il s'agit des blessures provoquées par les lames des ski.

Entre les pathologies traumatiques provoquées par les sports de neige les blessures à lame sont moins diffusées que les traumatismes ostéo-articulaires.

La particularité de cette pathologie peut conduire à réfléchir sur le diagnostic et la thérapie réconstructive.

**Summary.** — The Authors report their experience in Tirano's Hospital about a traumatic pathology not diffused in the other urban hospitals.

During the winter sports the wounds cased by ski lamina are less frequent then orthopedic traumas such as bone fractures, distortions, etc.

Diagnosis and successive reconstructive therapy require many interesting considerations.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Del Bo P., Dacatra V., Cucciniello C.: «Il trattamento chirurgico delle lesioni recenti dei tendini flessori della mano». *Giornale Med. Militare* 6: 542-544, 1990;
- 2) Converse J.: «Reconstructive plastic surgery». Saunders e co ed. London 1987;
- 3) Morel Fatio D.: «Chirurgie des pertes des substances cutanée». *Encyclopedie Medico Chirurgicale Technique* ed. Paris 1986;
- 4) Rieneau G.: «Manuel de traumatologie». Masson ed. Paris 1980;
- 5) Staudacher V.: «Manuale di chirurgia d'urgenza». Masson ed. Milano 1987;
- 6) Perugia L.: «Fasce, tendini e muscoli». Masson ed. Milano 1981;
- 7) Testut F., Jacob L.: «Anatomia topografica». Utet ed. Torino 1987;
- 8) Moscato S., Visin G., Tilesi G., Dal Piaz R., Lenna G.: «Il timing chirurgico delle lesioni nervose degli arti». *Riv. Gen. It. Chir.* XLIV (2): 89-97, 1993.



## IL TRATTAMENTO DEI METALLI PESANTI CON TECNICHE BIOLOGICHE AVANZATE PER L'ABBATTIMENTO DI METALLI PESANTI E SOLFATI

L. Olori

V. Cannavale

E. Cucuzza

### GENERALITÀ

È stata messa a punto una tecnica impiantistica innovativa per rimuovere solfati, solfuri e metalli pesanti dalle acque di scarico con un sistema biologico integrato anaerobico-aerobico.

L'uso di batteri solfato riduttori riduce i solfati a solfuri in condizioni anaerobiche facendo precipitare i metalli pesanti tipo Cd, Cu, Fe, Pb, Hg, Ni, Zn e Mn sotto forma di solfuri che hanno un prodotto di solubilità (Kps) compreso nell'intervallo  $10^{-46}$  -  $10^{-19}$ . Successivamente i solfuri, in ambiente aerobico, sono ossidati a zolfo elementare; con questo trattamento si recuperano i metalli e lo zolfo.

Nelle acque industriali di scarico, i solfuri possono raggiungere concentrazioni dell'ordine di 1.000 - 1.800 ppm considerate tossiche per la vita acquatica. Anche la presenza di metalli pesanti in concentrazioni dell'ordine di 5-10 ppm può risultare tossica per la vita acquatica (v. L. 319/76).

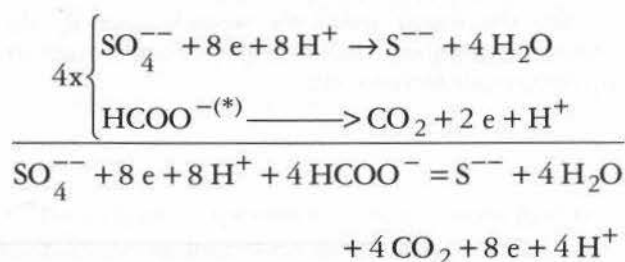
L'industria della carta, degli oli e dei grassi, l'industria alimentare e l'industria metallurgica, in particolare, scaricano nei propri reflui notevoli quantità di solfati e/o solfuri (1.000 ppm).

Con il processo biotecnologico studiato in scala pilota è possibile ottenere abbattimenti del 70% in solfati e rimuovere i metalli pesanti.

Il bioprocesso utilizza un bioreattore a flusso anaerobico ricoperto da fango (UASB-UP. FLOW anaerobic sludge blanket), la sostanza organica viene anaerobicamente degradata attraverso una serie di reazioni biochimiche degradative.

### ASPETTI TEORICI DEL PROCESSO

Il processo di riduzione biochimica dei solfati a solfuri consente la precipitazione dei metalli pesanti in base al Kps (v. Tab. 1) secondo la reazione redox:



cioè:

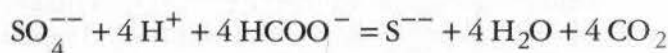
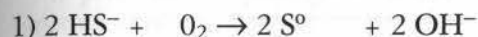


Tabella 1 - Prodotti di solubilità (Kps) di alcuni solfuri metallici generalmente presenti in acque di scarico

Solfuro	Prodotto di solubilità
FeS	$1.6 \times 10^{-19}$
MnS	$6.2 \times 10^{-22}$
NiS	$1.1 \times 10^{-24}$
ZnS	$2.9 \times 10^{-25}$
PbS	$9.0 \times 10^{-29}$
CdS	$1.4 \times 10^{-29}$
CuS	$8.5 \times 10^{-46}$
HgS	$6.4 \times 10^{-53}$

Con  $\text{HCOO}^-$  è stata indicata una generica sostanza organica presente nello scarico. Nel caso in cui la sostanza organica non fosse presente, caso del tutto improbabile, si può utilizzare etanolo, amido, o qualsiasi altra sostanza organica di scarso valore commerciale.

I solfuri in eccesso vengono convertiti a zolfo elementare in un secondo reattore a biomassa adesa secondo un processo aerobico, da parte di un gruppo specifico di batteri (*Tiobacillus*) che ossidano i solfuri a zolfo elementare in condizioni di ossigeno controllate. Secondo lo schema:



Occorre controllare l'ossidazione per ridurre la produzione di solfati a meno del 5% (v. Fig. 1), separare lo zolfo elementare dall'acqua mediante sedimentatore seguito da un filtro a sabbia (v. Fig. 2). Avviare il bioprocesso con biomassa acclimatata per innescare le reazioni biochimiche in modo rapido (v. Fig. 3).

Lo schema completo a blocchi dell'impianto è riportato in figura 4.

## PARTE SPERIMENTALE

L'impianto pilota è stato alimentato con etanolo come donatore di elettroni per la riduzione dei solfati a zolfo elementare nel rapporto molare 1:1 etanolo-solfato. Sono stati inoltre impiegati urea ed acido fosforico come nutrienti per la biomassa del reattore, soda caustica

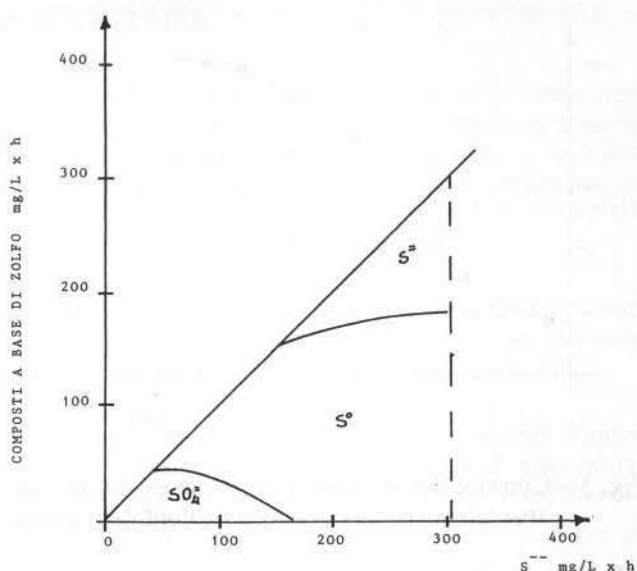


Fig. 1 – Diagramma di equilibrio delle specie solfati-zolfo-solfuri ( $\text{SO}_4^{--}$  –  $\text{S}^0$  –  $\text{S}^-$ ) nel bioprocesso utilizzato e influenza del carico organico a base di zolfo sulla produzione di solfuri.

al 10% per il lavaggio dell' $\text{H}_2\text{S}$  dai gas di sfiato e del biogas e acrilamide all'1% come flocculante per la ritenzione dei solidi nel reattore. L'acqua di scarico immessa nell'impianto aveva una composizione in  $\text{SO}_4^{--}$  pari a 175 mg/L e le cui caratteristiche sono riportate in tabella n. 2. La riduzione dei solfati nel trattamento anaerobico segue processi chimici e biochimici complessi schematizzati in fig. 5.

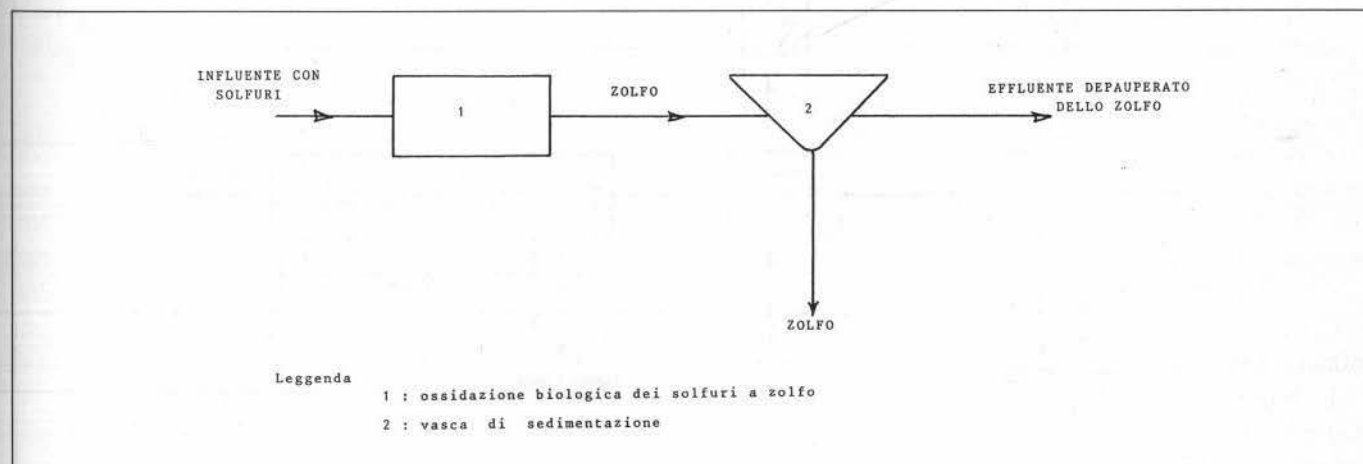


Fig. 2 – Schema di processo per l'ossidazione in condizioni controllate dei solfuri a zolfo con *tiobacillus*.



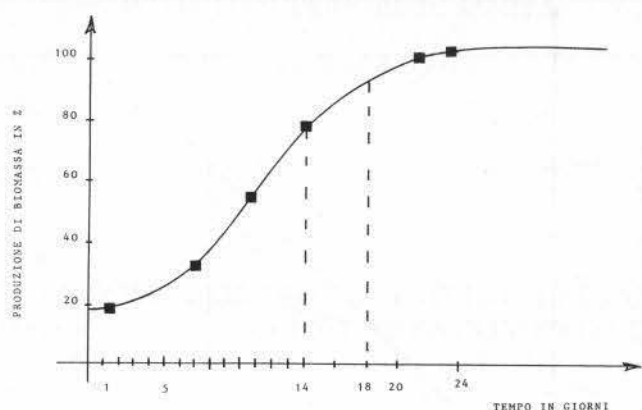


Fig. 3 - Cinetica del processo di avviamento del reattore anaerobico (UASB) per la produzione di biomassa.

Tabella 2 - Caratteristiche chimiche e chimico-fisiche delle acque trattate con il bioprocesso

Parametri	Concentrazione in mg/L
pH	7.6
BOD <sub>5</sub>	3.000
COD	1.500
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> (*)	175
Solidi Tot. Sospesi	600
P	
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	15
TKN	60

(\*) Dopo il trattamento la resa in solfuri era del 90%. La conversione a S e SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> era del 50%.

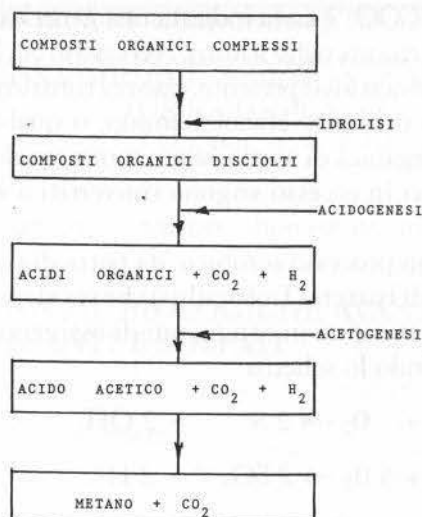


Fig. 5 - Riduzione dei solfuri nel trattamento anaerobico.

## CONCLUSIONI

La conversione anaerobica di sostanze organiche contenenti solfati e metalli pesanti nelle acque di scarico di molte industrie, da quelle della carta, della cellulosa, degli oli e dei grassi a quella alimentare, chimica, metallurgica e delle concerie, consente mediante il processo biotecnologico proposto di trasformare parte dei solfati in solfuri e precipitare molti metalli pesanti, nelle acque di scarico, come solfuri metallici. Inoltre il bioprocesso presenta il vantaggio

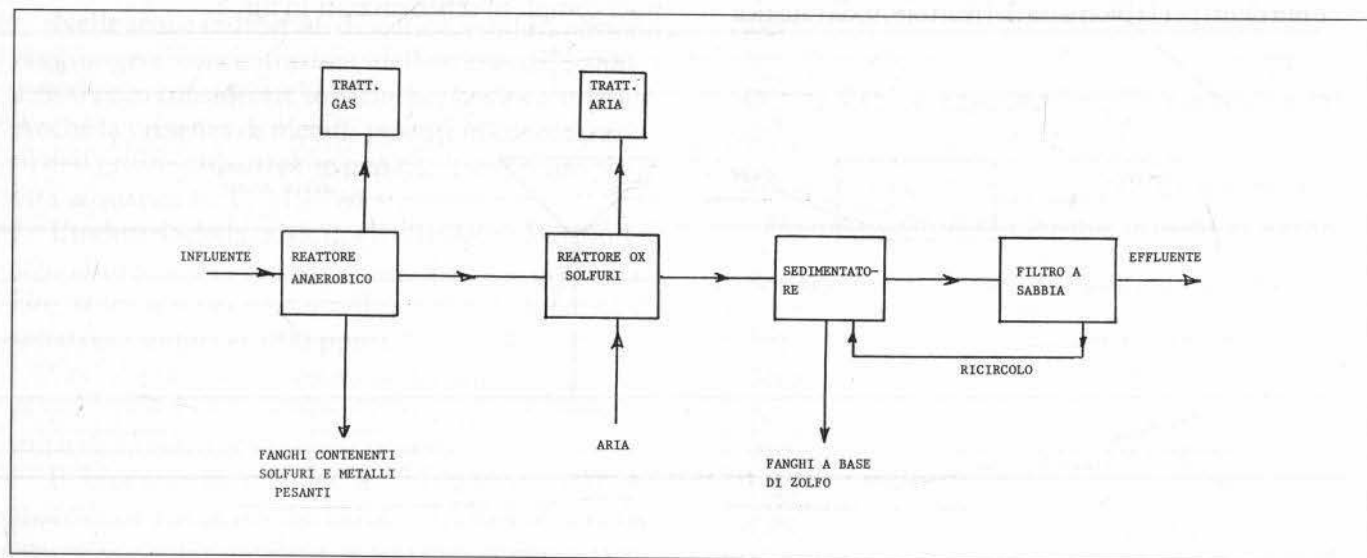


Fig. 4 - Schema a blocchi dell'impianto biologico aerobico-anaerobico per la rimozione di solfati e metalli pesanti.

della minore produzione di fanghi recuperati come materia prima seconda sotto forma di zolfo ed un minore consumo energetico grazie alla produzione di biogas.

**Riassunto.** — È stata messa a punto una tecnica impiantistica innovativa per rimuovere solfati, solfuri e metalli pesanti dalle acque di scarico con un sistema biologico integrato anaerobico-aerobico.

Il processo bio-tecnologico studiato in scala pilota consente di ottenere abbattimenti del 70% in solfati e di rimuovere i metalli pesanti.

**Résumé.** — Nous avons préparé une nouvelle technique pour éliminer sulphates, sulphures et métaux lourds dans les eaux ménagères avec un système biologique anaérobie-aérobie.

Avec le procédé technologique étudié à l'échelle pilote on arrive à l'élimination des métaux lourds et à l'élimination du 70% des sulphates.

**Summary.** — An innovative technique applied to industrial plants has been set up to remove sulphates, sulphides and heavy metals from wastewaters. An integrated anaerobic-aerobic biological system has been performed.

The biotechnological process has been studied on a pilot scale and has allowed removal of all heavy metals and reduction of sulphates up to 70%.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Villarini M., Olori L., Fiscon G., Rubrichi G.: «Municipal solid waste (MSW): recovery of the organic component by means of an integrated technological system». Proceedings the seventh international conference on solid waste management and secondary materials. Philadelphia, P.A. USA — December 10-13/1991;
- 2) Olori L.: «Sistema biotecnologico integrato per il trattamento dei rifiuti vegetali». *Scienza Diritto Economia dell'Ambiente* — Anno V, n. 1-2, pag. 8-14, 1992;
- 3) Letting G. et al.: «Use of the upflow sludge blanket (UASB) reactor concept for biological wastewater treatment, especially for anaerobic treatment». *Biotechnology Bioengineering*, 22, 1980;
- 4) Olori L., Carilli A., Agrimi U., Lombardi R.: «Trattamento delle acque di vegetazione con ceppi microbici modello. Risultati preliminari». *Trattamento e smaltimento delle acque reflue e dei fanghi* Ed. CI.ESSE.I., pag. 157-176, 1990;
- 5) Olori L., Lombardi R., Carilli A.: «Biodegradability investigations of recalcitrant organic compounds». Proceedings International Workshop on degradative biotechnologies for treating chemical wastes. San Miniato, Pisa (Italy), June 26-29, 1989;
- 6) Olori L., Lombardi R., Carilli A.: «Fate and biodegradation of toxic industrial compounds». Proceedings Fourth European Conference on Industrial Biotechnology. Varese, June 12-14, 1989.



## **RUOLO DELL'ENDOSCOPIA NELLO STUDIO DELLO STOMACO RESECATO PER PATOLOGIA BENIGNA**

**G. Testone**

**A. Rumi**

**F. Pasquali**

**D. Pelissero**

**M. Benedetti**

La gastrectomia seguita da ricostruzione secondo Billroth II implica due ordini di modificazioni: le prime, intrinseche alla metodica stessa, determinante una mutata morfologia anatomofunzionale, sono rappresentate da turbe di secrezione, motilità e digestione; le seconde, da queste dipendenti, ma dilazionate nel tempo, frequenti, ma non obbligatorie, sono costituite dalla discontinuità della barriera mucosa esposta all'azione del reflusso bilio-pancreatico, con conseguenti lesioni istologiche, virulentazione della flora batterica ed aumentato rischio d'insorgenza della neoplasia. Frequentemente tali fattori si estrinsecano con aspetti sintomatologici a volte caratteristici, definendo la cosiddetta patologia dello stomaco operato.

Se l'endoscopia non è in grado di indagare sulla fisiopatologia dell'esclusione duodenale con le conseguenti alterazioni della canalizzazione gastro-duodenale e della digestione ed assorbimento (indagabili con altre tecniche), diventa l'unica metodica in grado di tipizzare le lesioni macroscopiche ed istologiche, di ricercare un'eventuale flora batterica inusuale, ma soprattutto di consentire lo studio delle alterazioni istologiche allo scopo di prevenire, una volta definite le lesioni precancerose, la neoplasia del moncone.

La nostra esperienza si avvale di 109 endoscopie eseguite nel contesto di una complessa verifica effettuata su soggetti gastrectomizzati presso di noi secondo Billroth II da 1 a 13 anni, che si prefiggeva di valutare, oltre ai quadri endoscopici ed istologici, le sequele nutrizionali, gli eventuali malassorbimenti, l'anemia, la presenza dell'*Helicobacter Pylori* (HP), le possibili correlazioni significative tra tutti i parametri oggetto di studio.

Non lamentiamo, fortunatamente, casi di neoplasia del moncone, verosimilmente a causa del limitato

intervallo di tempo intercorso dall'intervento. La maggioranza degli AA infatti concorda nel ritenere tanto più alta l'incidenza, quanto maggiore l'intervallo di tempo dalla gastrectomia: dallo 0% a 9 anni, fino al 21% oltre i 20 anni.

Abbiamo peraltro riscontrato lesioni definite come precancerose, presenza di germi patogeni, alterazioni macroscopiche dei tratti esaminati, insorgenza di sintomatologie diverse ed abbiamo cercato, in questo lavoro, di valutare singolarmente e di correlare le informazioni in nostro possesso per trovare il minimo comune denominatore del rischio neoplastico.

### **REPERTI ENDOSCOPICI**

Tutte le endoscopie, eseguite dalla medesima persona per garantire uniformità di giudizio, comprendevano tre momenti: l'introduzione dello strumento sotto il controllo della vista per verificarne la corretta progressione, l'esame della stomia, con particolare riguardo all'orientamento, ampiezza e comportamento, la valutazione del moncone, comprendente fondo, piccola curva nel tratto sottocardiale, grande curva prossimale. Sono stati eseguiti: un prelievo di succo gastrico per le ricerche batteriologiche, due prese biotiche su stomia e moncone per determinazione dell'HP con metodo colturale ed altre quattro per esame istologico e determinazione dell'HP con metodo istologico. La classificazione macroscopica è stata la seguente: per l'esofago: non flogosi, esofagite non erosiva, esofagite erosiva, incontinenza esofago cardiale; per il moncone: non flogosi, flogosi, reflusso biliare (segnalato solo se presente in quantità cospicua: una modica quantità di secrezione bilio-pancreatica può essere considerata un reperto di nor-

malità ed inoltre stimolata dalla presenza dell'endoscopio), neoplasia; per la stomia: non flogosi, flogosi, ulcera peptica postoperatoria (UPPO), fistola gastrodigiunocolica, fili di sutura, neoplasia.

Dell'intero campione, il 49,5% non presenta lesioni endoscopiche; il 27,5% mostra alterazioni in una sola sede; il 19,2% in due; il 3,7% in tre. Globalmente, l'esofago è coinvolto nel 40%, il moncone nel 32,7%, la stomia nell'80%. Singolarmente l'esofago mostra lesioni macroscopiche nel 20,2%, rappresentate principalmente da esofagite non erosiva (11%), seguita dall'associazione con l'incontinenza esofago-cardiale (4,5%), esofagite erosiva (2,7%), associazione tra questa e l'incontinenza esofago-cardiale (1,8%).

La flogosi del moncone (16,5%) è rappresentata da un marcato aspetto infiammatorio (13,8%), a volte associato a reflusso (1,8%), pur non mancando casi, se pur rari, di imponente ristagno biliare con scarsi segni di reazione flogistica (tabella 1).

Non abbiamo mai riscontrato, oltre la neoplasia, UPPO, fistole gastrodigiunocoliche, o granulomi da fili di sutura.

## RAPPORTO TRA FLOGOSI ENDOSCOPICA E SINTOMI

Le sequele sintomatologiche rinvenute (48,6%) sono: la sindrome da stomaco piccolo (17,4%), la dispepsia (13,8%), la dumping syndrome (11%), il dolore-pirosi (11%), la diarrea (1,8%) variamente associati tra loro. Nel 24,8% si verifica un ulteriore segno, il dimagrimento che, solo se associato ad uno dei sintomi sopra elencati, assume valore clinico, sottolineando l'entità del disturbo con cui si accompagna.

Avendo raffrontato valutazioni riguardanti il riscontro della flogosi nelle tre sedi, eseguite sui soli asintomatici (51,4%) e sui soli sintomatici (48,6%), abbiamo dimostrato come nei primi la non flogosi in esofago, moncone e stomia sia sempre più elevata rispetto ai secondi, mentre la flogosi assume un andamento opposto (tabella 2).

Anche il coinvolgimento di esofago, moncone e stomia è analogamente più spiccato nel gruppo dei sintomatici. I rapporti restano invariati anche quando le percentuali si riferiscono al numero assoluto delle lesioni riscontrate in ogni singola sede (Tabella 3).

Tabella 1 – Flogosi endoscopica

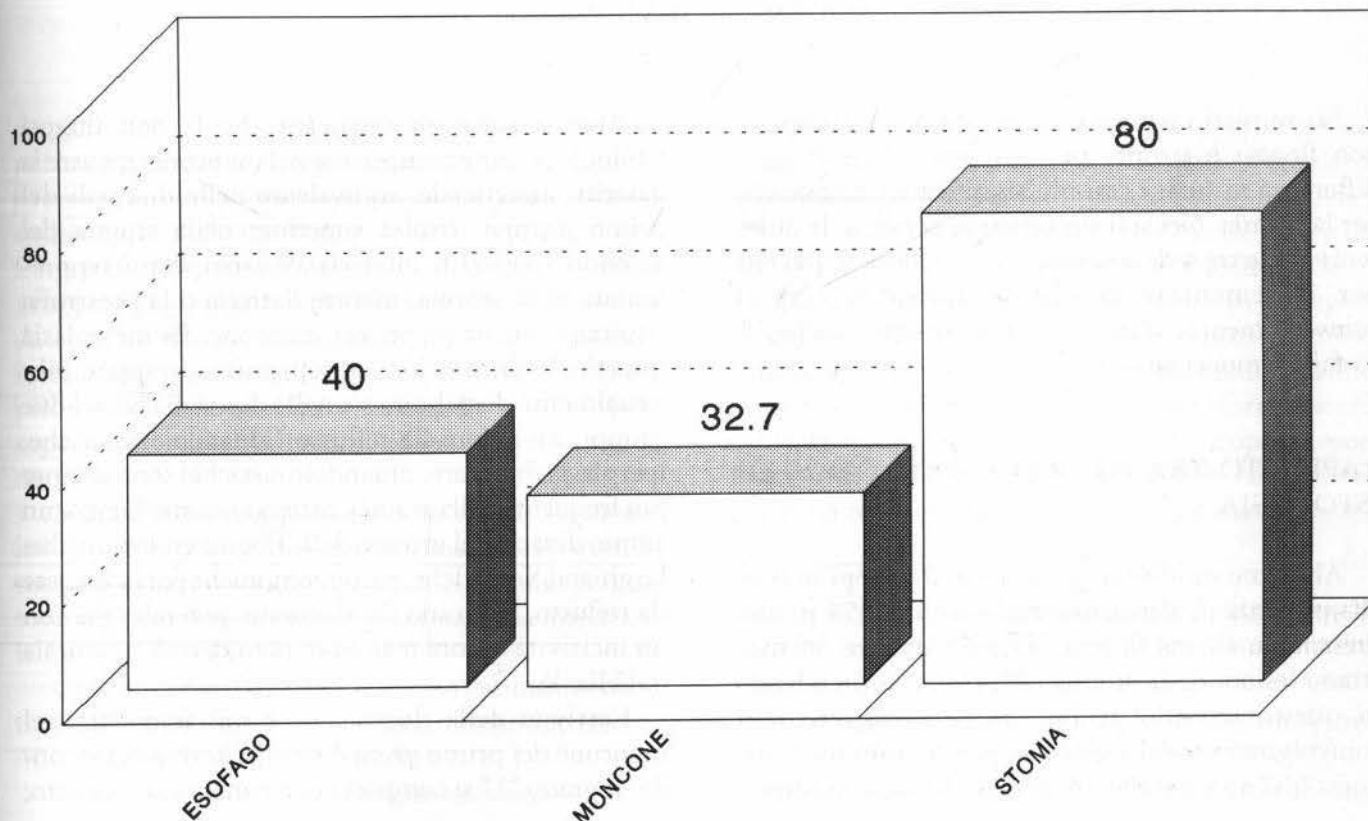
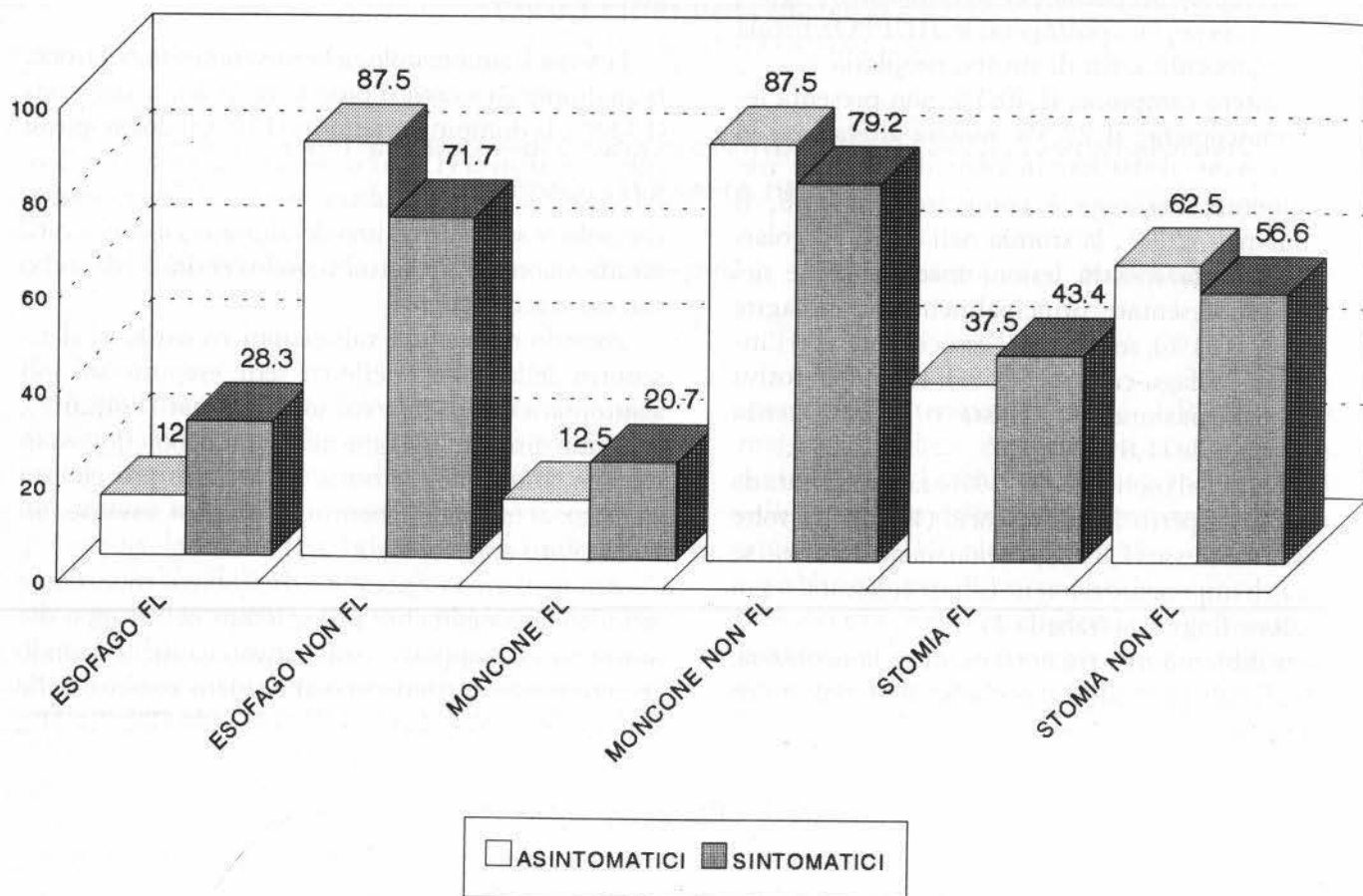




Tabella 2 – Rapporto flogosi endoscopica – sintomi 1



Sia su tutti i pazienti che nei due altri gruppi, la non flogosi è sempre più frequente della flogosi, differenza in tutti i casi più significativa tranne che per la stomia. Nei soli sintomatici, peraltro, le differenze tra le tre sedi non sono così evidenti, segno che per incrementare la soglia clinica occorre il coinvolgimento, oltre che della stomia, anche di esofago e moncone.

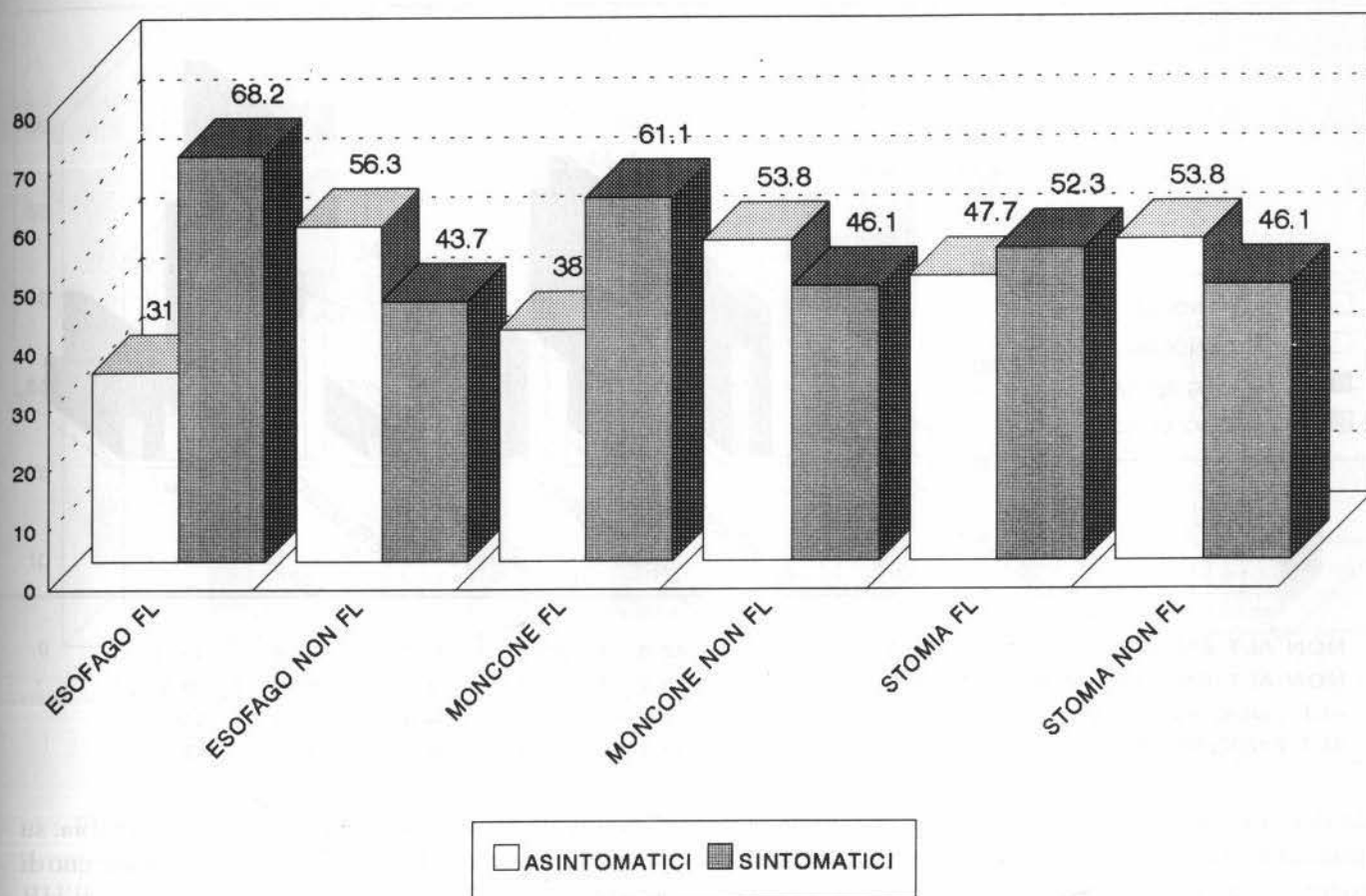
#### RAPPORTO TRA FLOGOSI ENDOSCOPICA ED ISTOLOGIA

Abbiamo suddiviso i pazienti in 2 gruppi in base alla presenza di alterazioni endoscopiche: 54 p. non presentano alcuna flogosi (49,5%), mentre 44 mostrano lesioni della stomia (40,4%), comprendendo in questo secondo gruppo anche i soggetti con coinvolgimento del moncone, perché solo in 2 casi quest'ultimo è presente senza lesione della stomia.

Abbiamo potuto verificare che la non flogosi istologica è sempre superiore nel moncone, mentre la gastrite superficiale, equivalente nelle due sedi del primo gruppo, risulta superiore nella stomia del secondo. La gastrite interstiziale è sempre più rappresentata nella stomia, mentre l'atrofia o la preatrofia risultano più frequenti nel moncone. La metaplasia intestinale offre valori esattamente sovrapponibili: ugualmente distribuita sia nelle due sedi che nei due gruppi. Le lesioni da reflusso (ghiandole piloriche, iperplasia foveolare, ghiandole cistiche) sono sempre più frequenti nella stomia, offrendo, come logico, un ampio divario nel gruppo delle flogosi endoscopiche. Le ghiandole cistiche, patognomiche per la gastrite da reflusso, ricalcano l'andamento generale, ma con un'incisività ancora maggiore per i dati della stomia (tabella 4).

L'attività della flogosi "0" è più frequente nel moncone del primo gruppo e nella stomia del secondo; il grado "1" si comporta esattamente all'opposto;

Tabella 3 – Rapporto flogosi endoscopica – sintomi 2



il grado "2", più elevato nella stomia del primo, ma nel moncone del secondo, mostra un'incidenza ampiamente maggiore nei soggetti con flogosi endoscopica (tabella 5). La lesione istologica più frequente della stomia, considerando solo il primo gruppo, è la gastrite interstiziale, seguita dalle lesioni da reflusso, la meno rappresentata è la metaplasia intestinale, seguita dalla non flogosi. Nel moncone più frequente la gastrite interstiziale, seguita dalla superficiale, mentre la non flogosi sopravanza la metaplasia, poco frequente.

Nel secondo gruppo, lesioni da reflusso, gastrite interstiziale e superficiale predominano nella stomia, mentre lesioni atrofiche, preatrofiche e non flogosi sono superiori nel moncone, e la metaplasia intestinale è equamente distribuita.

Curioso constatare come nel sesso femminile siano molto più frequenti le lesioni preatrofiche o atrofiche: 40% contro il 26% del maschile.

Si può concludere che la flogosi endoscopica, se si

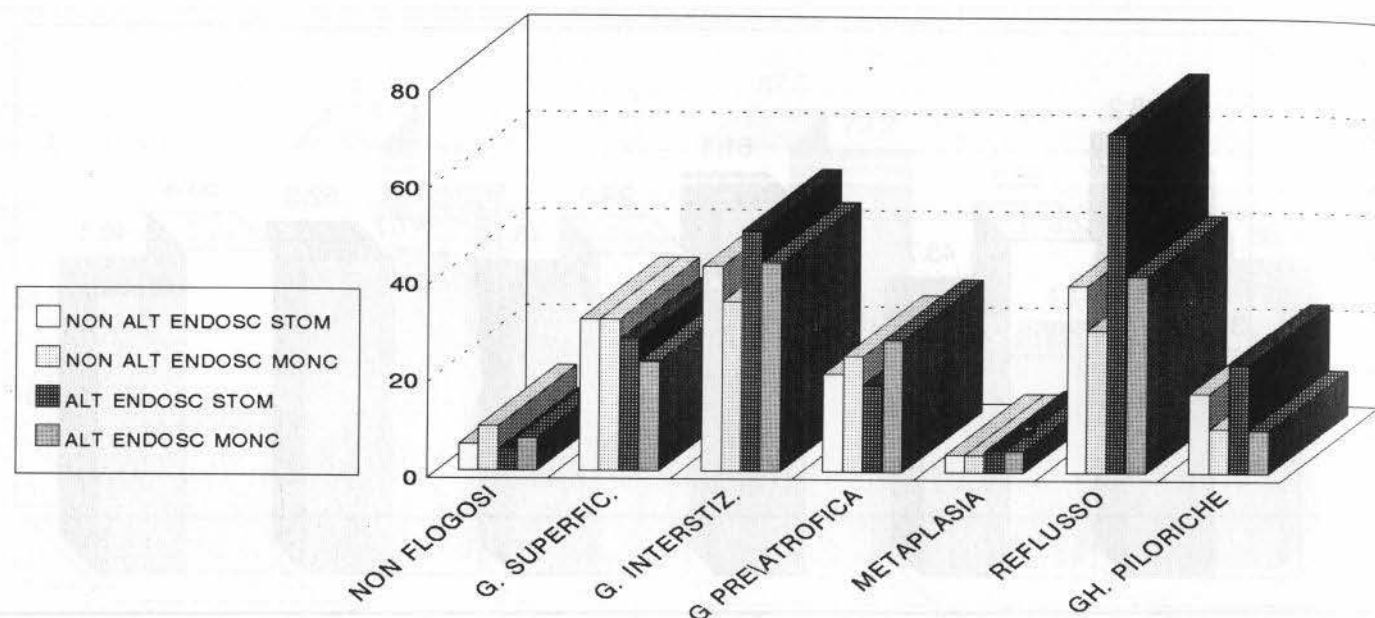
associa frequentemente a gastrite superficiale ed interstiziale è poco evidente sia nella metaplasia intestinale che nelle lesioni preatrofiche o atrofiche, raggiungendo la massima espressione nelle lesioni da reflusso. Diventa quindi di fondamentale importanza eseguire sì biopsie mirate sulle zone di maggior rilievo flogistico, dove si troverà un riscontro anatomicopatologico, sia pur a volte inaspettato, ma anche sulle aree peristomali che non sembrerebbero fornire segni evidenti di infiammazione. Ciò allo scopo di non misconoscere aree di atrofia o metaplasia, considerate ormai da tutti gli AA lesioni precancerose.

#### RAPPORTO TRA FLOGOSI ENDOSCOPICA E FLORA BATTERICA

Il reflusso bilio-pancreatico provoca da una parte la discontinuità della barriera mucosa ad opera sia delle lisolecitine che ne aumentano la permeabilità,



Tabella 4 – Rapporto flogosi endoscopica – istologia



NON ALT ENDOSC STOM	5.5	31.5	42.6	20.4	3.77	38.9	16.7
NON ALT ENDOSC MONC	9.2	31.5	35.2	24.1	3.7	29.6	9.3
ALT ENDOSC STOM	4.5	27.3	50	18.2	4.5	70.4	22.7
ALT ENDOSC MONC	6.8	22.7	43.2	27.3	4.5	40.9	9.1

sia dei sali biliari che con la loro azione detergente provocano la retrodiffusione idrogenionica con conseguenti alterazioni epiteliali ed in un secondo tempo anche vascolari (prima ischemia, poi vasodilatazione ed edema) della mucosa. Favorisce od aggrava la flogosi interstiziale ed i fenomeni di atrofia e di trasformazione metaplastica delle ghiandole gastriche. Inoltre induce un aumento del pH ed una conseguente modificazione della flora batterica che esplica la sua azione lesiva con duplice meccanismo: in primo luogo i batteri catalizzano la deconiugazione dei sali biliari, aumentando di conseguenza la concentrazione di acidi biliari gastrolesivi (desossicolico) e mutageni (litocolico). In secondo luogo sono in grado di trasformare gli steroidi endogeni (acidi biliari e colesterolo) in dimetil-nitrosamine carcinogenetiche.

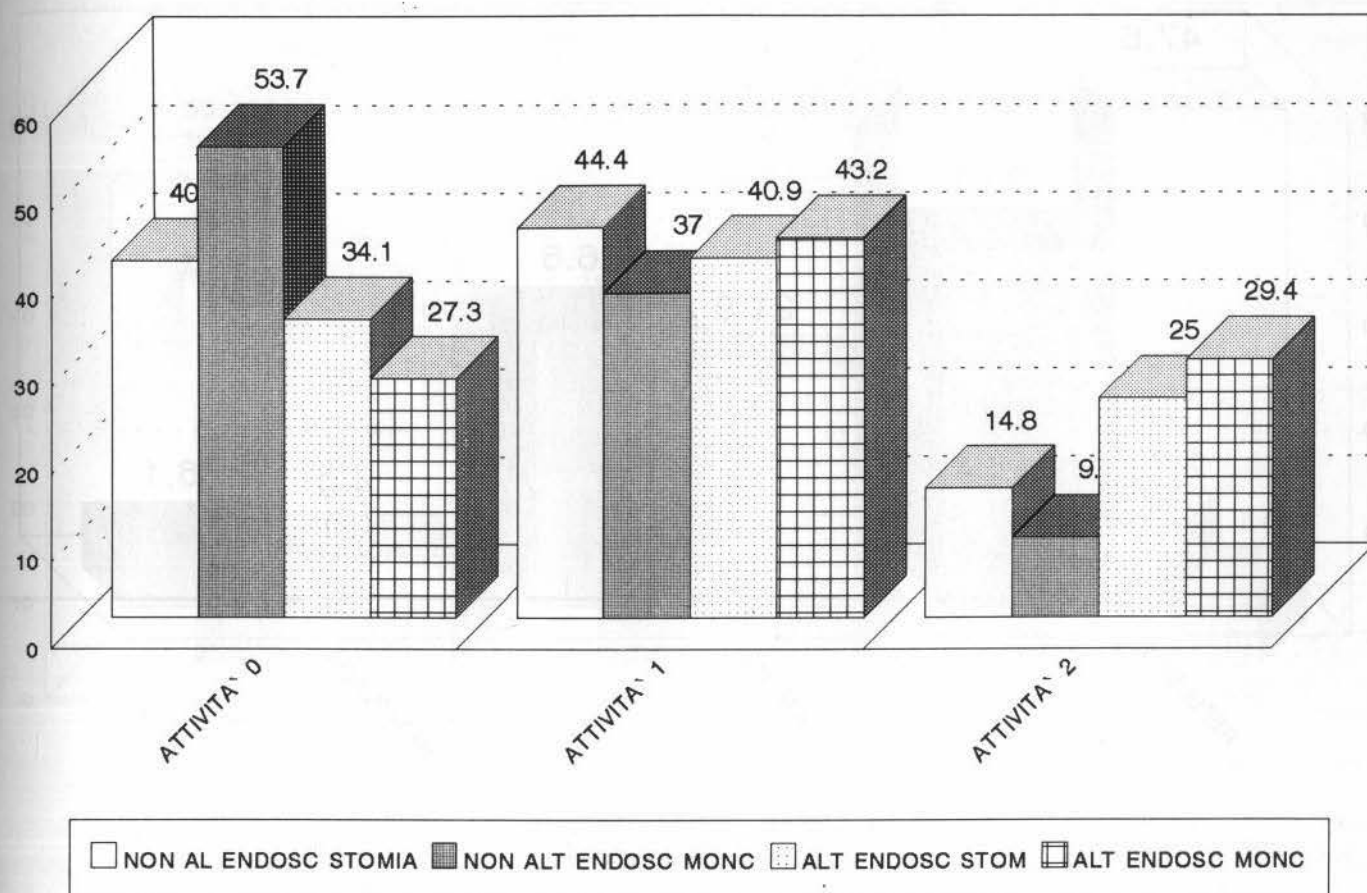
Secondo alcuni AA, nell'85% dei gastresecati secondo Billroth II da oltre 10 anni è presente nel lume gastrico residuo una flora batterica di tipo fecale (*E. Coli*, *Klebsiella*, *C. Perfringens*).

Anche la nostra verifica comprendeva, come già accennato, la ricerca e la tipizzazione della microflora con differenti metodiche e per diverse finalità: su 1 ml di succo gastrico è stata ricercata con metodo colturale

l'eventuale presenza di flora aerobia e/o anaerobia; su una presa biotica immersa in uno specifico terreno di trasporto (brain-heart-infusion) la presenza dell'HP, agente ulcerigeno eziologico o concausale; su una seconda presa biotica per la ricerca dell'HP con metodo istologico.

Tralasciando temporaneamente l'HP, possiamo affermare che i risultati ottenuti, se si accordano coi dati della letteratura per la qualità dei germi rinvenuti (11 *E. Coli*, 2 *E. Cloacae*, 2 *Miceti*, 1 *M. Morganii*, 1 *H. Alvei*, 1 *H. Aerogenes*, 1 *S. Aureo*), tutti aerobi, anaerobi facoltativi, si discostano per l'incidenza di rinvenimento: solo il 17,4%, ma un esiguo 3,7% operato da più di 10 anni. Pur considerando l'inquinamento da HP (metodo colturale), al quale peraltro dovrebbe essere riservata una discussione a parte, si raggiunge solo il 47,7% (12,8% operato da 10 o più anni) ancora ben lontano dai dati della letteratura. Anche l'incidenza per età d'intervento non è sovrapponibile: dei 19 casi, ben 8 erano stati operati da non più di 5 anni, vanificando così l'ipotesi della virulentazione parallela all'anzianità della gastresezione. Rispettivamente in stomia e moncone, le lesioni da reflusso sono presenti nel 57,9% e

Tabella 5 – Rapporto flogosi endoscopica – Attività della flogosi



52,6%, le atrofici nel 31,6% e 42,1%, la metaplasia intestinale nel 10,5% delle due sedi. Globalmente, il 73,7% presenta lesioni da reflusso, il 42,1% lesioni atrofici ed il 36,8% metaplasia intestinale.

Raffrontando questi parametri con il riscontro di lesioni endoscopiche, si nota come il 68,4% di soggetti con batteri nel succo gastrico presentino flogosi endoscopica, specie a carico della stomia (57,9%), sempre più vulnerabile del moncone (31,6%) alle azioni lesive plurime di cui è costante bersaglio.

Volendo estendere l'indagine anche ai soggetti ritenuti positivi per la presenza di HP riscontrato anche istologicamente, (82 casi) e di aerobi con metodo culturale, si raggiunge il 75,2%. Di costoro il 47,6% presenta lesioni da reflusso, atrofici nel 21,9% e metaplasia intestinale nel 4,9% nella stomia e 34,1%, 26,6%, 6,1% nel moncone (tabella 6).

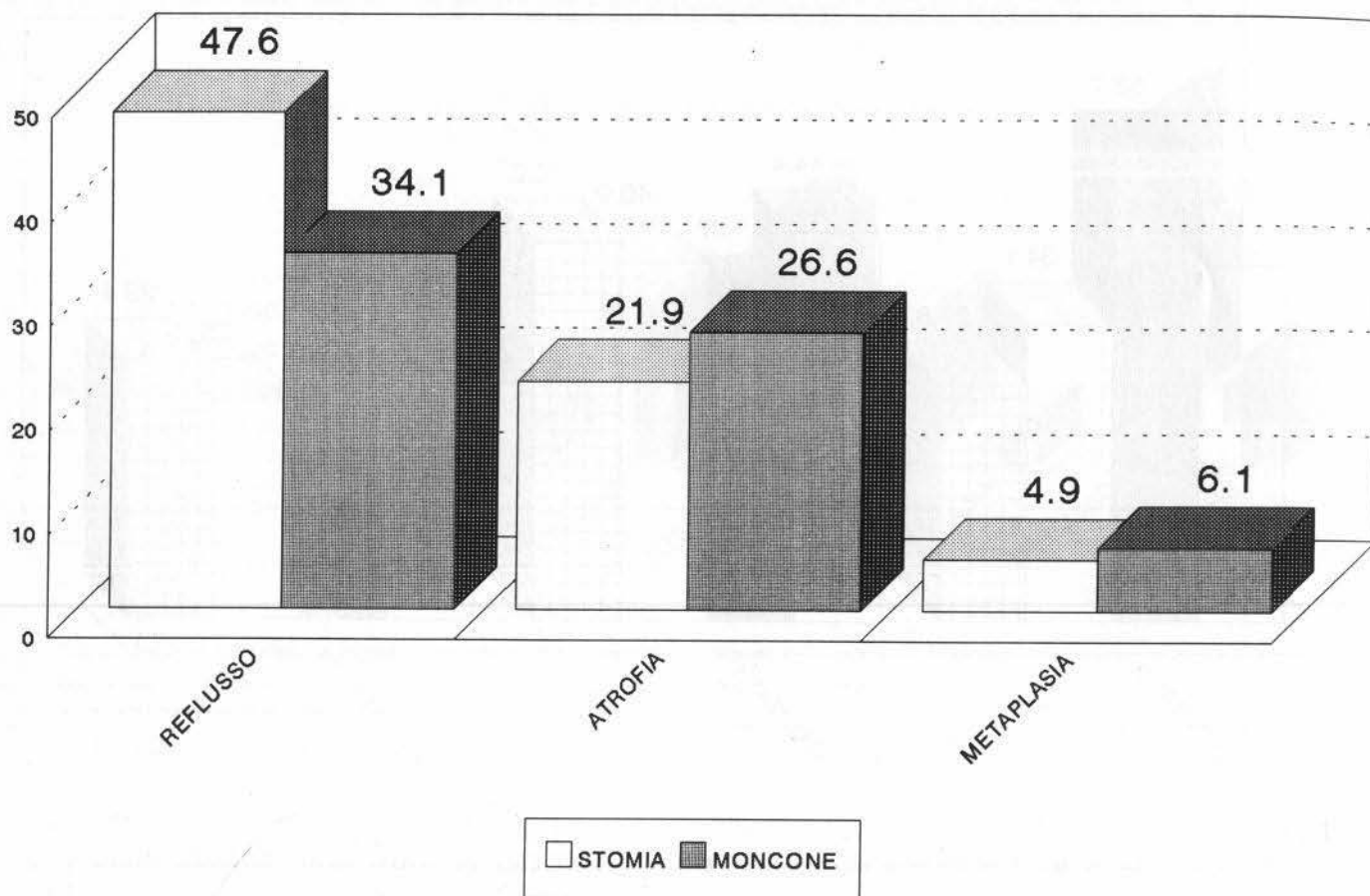
Nel 50% si riscontrano lesioni endoscopiche così distribuite: 12,2% a carico del moncone, 23,2%

dell'esofago, 39,02% della stomia. Le lesioni esofagee che sono, come già ricordato, il 20,2% di tutto il campione, si associano nell'86,4% a rinvenimento di flora batterica, come a voler dimostrare un rapporto causale tra i batteri ed alterazioni endoscopiche esofagee.

I rapporti che intercorrono tra la presenza dell'HP rintracciato istologicamente e la flogosi endoscopica si manifestano essenzialmente con un'incidenza quasi doppia (13,6% contro 7,4%) del grado di attività 2 riscontrato nel moncone in soggetti con flogosi endoscopica rispetto a quelli con reperti di normalità, mentre per la stomia i dati sono quasi sovrapponibili (18,2% contro 16,7%), evidentemente perché la flogosi endoscopica della stomia risente di azioni lesive, come il reflusso, che mal si accordano con la presenza dell'HP (tabella 7). Il moncone, invece, risentendo in misura inferiore dell'azione detergente, indica che anche l'HP può essere responsabilità di flogosi macroscopica.



Tabella 6 – Rapporto flogosi endoscopica – Inquinamento batterico



#### RAPPORTO TRA FLOGOSI ENDOSCOPICA E PATOLOGIA PRIMITIVA

Nei pazienti che non riportavano flogosi endoscopica (54), il 72,2% era stato operato per ulcera duodenale o gastrica pilorica; il 18,5% per ulcera gastrica; il 5,6% per esiti di gastrectomia; il 3,7% per patologie varie.

Nei pazienti con flogosi endoscopica della stomia (44) i dati sono pressoché simili: 70,4%, 20,4%, 2,3%, 6,8%.

Non parrebbe esistere quindi connessione tra presenza della flogosi endoscopica e patologia responsabile della gastrectomia.

#### RAPPORTO TRA FLOGOSI ENDOSCOPICA ED ETÀ ALL'INTERVENTO

Nei casi di non flogosi nelle 3 sedi, il 73,6% è stato operato a più di 55 anni ed il 26,4% a meno di 55. Nei

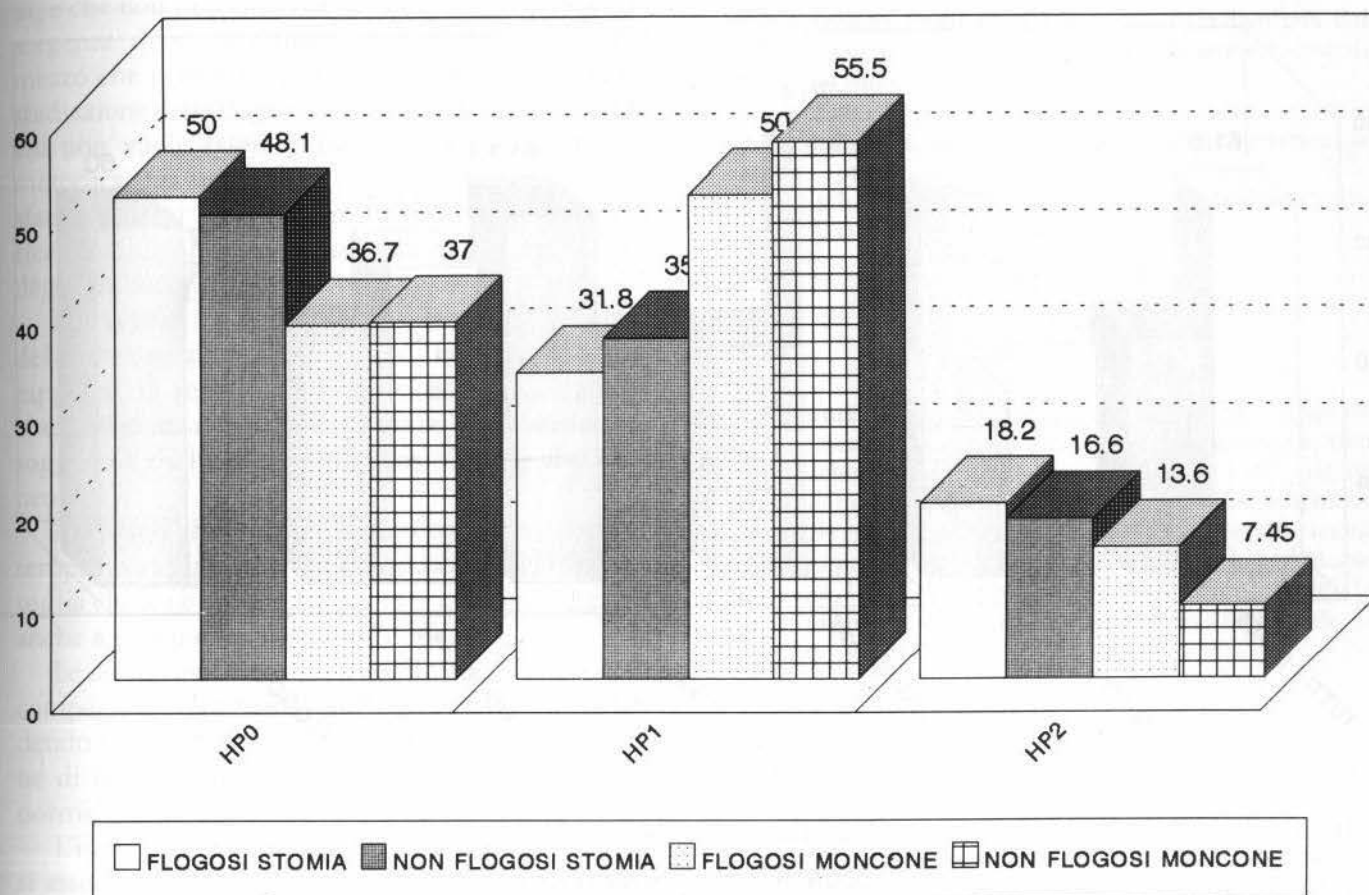
casi di flogosi della stomia il 63,6% aveva meno di 54 anni ed il 36,4% più di 56.

Sembrerebbe esistere una diretta proporzionalità tra età anagrafica all'intervento ed integrità endoscopica: quanto più l'età è avanzata, quanto meno sono evidenti le lesioni macroscopiche, in conformità ai dati della letteratura che dimostrano che l'età biologica è direttamente legata all'insorgenza della neoplasia, preceduta, di regola, da lesioni precancerose che non danno generalmente lesioni endoscopiche.

I soggetti senza flogosi non rivelano particolarità di distribuzione negli anni dell'intervento. Raggruppando 74-78, 79-83, 84-86 non si verificano grandi discordanze: 48,5%, 52,8%, 43,5%.

I soggetti con flogosi della stomia mostrano invece un lieve incremento nell'ultimo triennio (39,4%, 35,8%, 52,2%), come se la stomia risentisse precocemente delle modificazioni anatomiche assuefacendosi nel tempo al nuovo assetto.

Tabella 7 – Rapporto flogosi endoscopica – *H. Pylori*



#### RAPPORTO TRA FLOGOSI ENDOSCOPICA ED ETÀ ANAGRAFICA

La distribuzione per età di tutto il campione dimostra che il 61,5% ha più di 55 anni al controllo, mentre il 38,5% meno di 55. Il rapporto di superiorità numerica viene mantenuto nei due gruppi, con un divario più marcato nei pazienti senza flogosi, come a dimostrare che potrebbe esistere una proporzionalità inversa tra età avanzata e presenza di lesioni macroscopiche.

Sono invece sovrapponibili nei tre gruppi le percentuali di età all'intervento, ma con un netto vantaggio dei più giovani rispetto ai più anziani. Sembrerebbe allora che l'integrità endoscopica privilegi gli individui più anziani al controllo che all'intervento avevano meno di 55 anni (17 casi), e quindi con un intervallo di tempo dalla gastrectomia relativamente lungo: infatti il 100% è stato operato da almeno 5 anni ed il 64,7% da 10 (tabella 8).

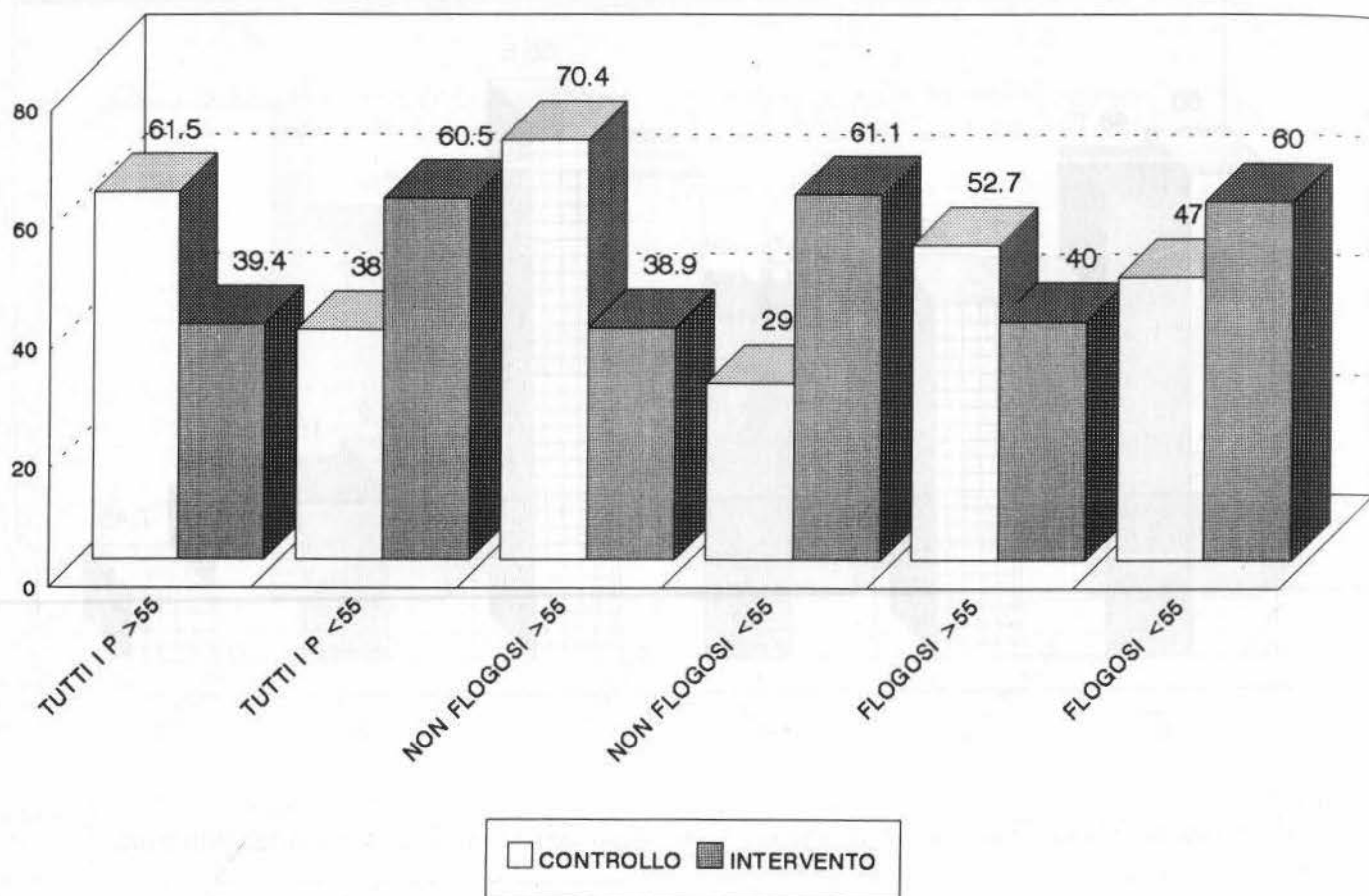
Potrebbe peraltro significare solamente che i 13 anni di follow up hanno ridotto, intuitivamente, il numero dei soggetti di meno di 55 anni e che le persone più anziane, più soggette a lesioni di tipo atrofico, non mostrano eclatanti segni di flogosi endoscopica. Infatti il 70% delle lesioni atrofiche o preatrofiche del moncone riguardano soggetti con più di 55 anni, il 57,1% non ha lesioni endoscopiche della stomia ed il 90,5% non ha lesioni endoscopiche del moncone.

Questo riscontro potrebbe però essere spiegato dal fatto che col termine "flogosi" si è dato significato ad alterazioni di tipo infiammatorio (ipertrofico, iperemico) e definiti "non flogosi" quadri di aspetto normale, forse includendo anche i casi in cui i fenomeni preatrofici non avevano ancora dato segni visibili della loro presenza (mucosa pallida, che lascia trasparire i vasi della sottomucosa), mostrando immagini di apparente normalità.

Anche nella letteratura si rinvengono discor-



Tabella 8 – Rapporto flogosi endoscopica – Età anagrafica



danze tra reperto endoscopico ed istologico, ma in senso opposto: in soggetti con flogosi edematoso-catarrale, la gastrite atrofica era presente ben nel 47%.

Si sottolinea ancora una volta la difficoltà interpretativa delle lesioni endoscopiche che pur essendo state valutate, nella nostra esperienza, da un solo esaminatore, possono assumere di volta in volta sfumature dissimili che portano a classificarle ora in un modo, ora nell'altro.

## CONCLUSIONI

L'esame endoscopico viene oggi considerato dalla maggioranza degli AA la metodica elettiva per lo studio dello stomaco resecato, perché non è invasivo, è ripetibile a breve intervallo e permette di eseguire biopsie per esami istologici, specie su lesioni di piccole dimensioni che potrebbero sfuggire anche ad

un accurato esame radiologico a doppio contrasto. La neoplasia del moncone, di regola preceduta ed accompagnata da lesioni relativamente costanti (atrofia, metaplasia), quando si manifesta clinicamente coi segni tipici del quadro conclamato, dolore, vomito, anemizzazione, ha di regola varcato i confini della radicalità chirurgica. Diventa quindi essenziale ricercare nel gastrosigmoide la lesione ad evoluzione neoplastica, indagare su qualsiasi segno clinico, anche sfumato, identificare i soggetti a rischio, sottoporli ad accurate indagini cliniche ed endoscopiche ripetute nel tempo. Solo così impiegata, l'endoscopia assume il suo reale significato: è un'indagine dinamica, sia nell'immediatezza dell'esecuzione, consentendo un giudizio macroscopico, sia nel tempo, fornendo una "mappa" istologica dell'evoluitività delle lesioni sulla mucosa gastrica.

Non deve però essere considerata un fine, ma un mezzo attraverso il quale si possono raggiungere risultati brillanti: assodato che non sempre a lesione

endoscopica corrisponde lesione istologica e viceversa, e che non può e non deve essere impiegata all'insorgenza di segni clinici, resta comunque il solo mezzo che permetta lo studio istologico e perciò la stadiazione della flogosi microscopica. Questo giudizio non vuole essere riduttivo nei confronti della metodica, ma una critica constatazione di fatto che sfati i giudizi troppo ottimistici e che induca alla ricerca di un affinamento sempre maggiore da parte degli endoscopisti.

Nel nostro studio che non vede casi di neoplasia del moncone abbiamo cercato di ravvisare ulteriori rapporti tra reperti endoscopici ed altri parametri che potessero a loro volta aiutare ad identificare i soggetti a rischio e prevenire così l'insorgenza della neoplasia.

Abbiamo anzitutto verificato come la stomia sia sempre più colpita da lesioni endoscopiche, ma che la soglia clinica è raggiunta specie se ci sono alterazioni anche a carico di moncone ed esofago.

Le alterazioni istologiche definite a rischio si accompagnano raramente alla flogosi endoscopica, rendendo indispensabile, come già ricordato, l'esecuzione di biopsie multiple, anche su aree di apparente normalità.

L'inquinamento batterico, al contrario, nel 68,4% si associa a flogosi endoscopica, specie a carico della stomia. Il moncone è invece più sensibile alla presenza dell'HP che qui si stabilisce col suo massimo grado di attività (13,6%), con un'incidenza quasi doppia rispetto alla stomia (7,4%).

Non abbiamo rilevato significative correlazioni con la patologia di base.

È invece emerso un dato che forse riassume e conferma i risultati precedenti: i soggetti con lesioni endoscopiche che al controllo avevano più di 55 anni erano di poco superiori a quelli con meno di 55 anni, mentre di coloro che non riportavano lesioni flogistiche, ben il 70,4% era di età più avanzata. Dato che le lesioni atrofiche colpiscono preferenzialmente i soggetti più anziani (70%) e non offrono lesioni endoscopiche (il 90,5% non ha lesioni del moncone), possiamo definire a rischio i soggetti con più di 55 anni, operati da almeno 5 anni. In costoro, se l'endoscopia può rilevare quadri di normalità, sia pur nell'intervallo di variabilità individuale di giudizio, l'istologia può fornire l'esito di gastrite atrofica o preatrofica, inducendo così a severi, accurati e ripetuti controlli.

**Riassunto.** — Gli Autori presentano un'esperienza di 109 endoscopie eseguite su soggetti sottoposti a gastrectomia (Billroth II) per patologia benigna dal 1974 al 1985 non lamentando fortunatamente casi di cancro del moncone.

Correlano i reperti endoscopici con il quadro clinico, le alterazioni istologiche, la presenza di flora batterica, la patologia primitiva, l'età anagrafica, con l'intento di definire il rischio neoplastico per prevenire, una volta definito questo, la neoplasia del moncone.

**Résumé.** — Les Auteurs présentent un'expérience de 109 endoscopies faites sur des sujets opérés de gastrectomie pour pathologie bénigne depuis 1974 à 1985; ils ne présentent pas de cas de cancer du moignon. Ils comparent les reperts endoscopiques avec le cas clinique, les altérations histologiques, la présence de flore bactérienne, la pathologie primitive, l'âge anagraphique, avec l'intention de définir le risque néoplastique pour prévenir, une fois défini cela, la néoplasie du moignon.

**Summary.** — The Authors present a review of 109 endoscopies performed on patients previously submitted to partial gastrectomy (Billroth II) for benign pathology, since 1974 to 1985.

Fortunately, they don't complain any cases of carcinoma developing in the gastric stump.

They make a correlation between endoscopic features and clinical history, presence of bacterial flora, primitive pathology, personal data (age), trying to define, once this is defined, the neoplastic risk factor and prevent gastric cancer stump.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Bedossa P., Lemaigre G., Martin E.D.: «Histochemical study of mucosubstances in carcinoma of the gastric remnant». 60: 2224-7, Cancer 1987;
- 2) Guadagni S., Walters C., Tomei E. et al.: «N-nitroso composti e rischio di carcinoma primitivo del moncone gastrico». 6: 579-87, Chirurgia 1993;
- 3) Ovaska J.T., Havia T.V., Kujari H.P.: «Risk of gastric



- stump carcinoma after gastric resection for benign ulcer disease». *Ann. Chir. Gynaecol.* 75: 192-5, 1986;
- 4) Parsonnet J.: «*Helicobacter Pylori* and gastric cancer». *Gastroenterology Clinics of north America*. 22: 89-104, 1993;
- 5) Rumi A., Testone G.: «Ruolo dell'endoscopia nell'orientare la terapia eziologica della gastrite del moncone». Comunicazione II Congresso nazionale Società Polispécialistica Italiana dei Giovani Chirurghi, S. Margherita Ligure, 5-6 maggio 1989;
- 6) Rumi A., Testone G., Puglisi A.: «Verifica clinica ed endoscopica di gastrossectati secondo Billroth II per patologia benigna». 40 (3): 187-206, *Chirurgia Italiana* 1988;
- 7) Smith P.L.R., Gillatt P.N., Walters C.L.: «Early detection of patients at high risk of developing gastric cancer». In Reed P.I., Carboni M., Johnston B.J., Guadagni S. Eds. *New trends in gastric cancer*. London: Kluwer Acad Publ., 39-54, 1990;
- 8) Trenti A.: «Precancerosi gastriche». In: *Il cancro dello stomaco negli ospedali Italiani Vol. II*, Edizioni Scientifiche Romane, 69-76, 1989;
- 9) Vigneri S., Termini R., Scialabba A.: «*Helicobacter Pylori*: "a successful pathogen"». Editoriale Fernando Folini, Battaglino, Casalnoceto 1993.
-

# OSPEDALE PRINCIPALE MILITARE MARITTIMO

"M.d'O. B. Falcomatà" La Spezia

Direttore: C.V. (MD) G. CAMPANILE

REPARTO CHIRURGICO

Capo reparto: C.C. (MD) G. CAMPANINI

## LA CHIRURGIA LAPAROSCOPICA: ESPERIENZA PRELIMINARE PRESSO L'OSPEDALE PRINCIPALE M.M. DI LA SPEZIA

TV (MD) M. Durno

CC (MD) A. Ciuffo

G. Campanini

CC (MD) Dr. P. Iacconi

Prof. P. Miccoli

### INTRODUZIONE

La laparoscopia sta progressivamente assumendo un ruolo determinante nel contesto del panorama chirurgico.

Dopo la fase sperimentale sull'animale, ormai quasi tutti gli interventi sono codificati nel contesto della chirurgia laparoscopica.

Così a seguito dell'iniziale entusiasmo seguito alla colecistectomia sono seguite resezioni coliche, nefrectomie, surrenalectomie, ernioplastiche etc.

I motivi di uno sviluppo così rapido vanno fondamentalmente ricercati nei vantaggi connessi a questo tipo di tecnica.

Questi si possono fondamentalmente riassumere nello scarso discomfort per il paziente e nella rapidità della guarigione e della dimissione post intervento.

Non vanno tuttavia dimenticate le complicanze precoci e tardive che nel complesso possono essere temibili.

Consci dei vantaggi che questa tecnica offriva e tenuto conto che nel contesto militare il fattore tempo per il recupero del paziente è elemento determinante, abbiamo cominciato ad eseguire, grazie alla collaborazione con la cattedra di Endocrinochirurgia dell'Università di Pisa diretta dal Prof. Miccoli, interventi laparoscopici.

### MATERIALE E METODI

Dal gennaio 92 ad oggi presso l'Ospedale principale M.M. di La Spezia, sono state eseguite 10 procedure laparoscopiche suddivise come segue:

7 colecistectomie (2 convertite a tecnica aperta) 1 diagnostica, 1 appendicectomia, 1 ernioplastica.

*Tab. 1 – Procedure laparoscopiche presso Ospedale MM gennaio 92/giugno 93*

Interv. laparoscopici	10
Colecistectomia L.	5
Convertite	2
Sospese	1
Appendicectomia	1
Ernioplastica	1

I paz. trattati erano 9 uomini ed 1 donna con età media intorno ai 30 AA.

5 colecistectomie hanno avuto successo con dimissione in seconda giornata postoperatoria; 2 interventi iniziati come colecistectomie laparoscopiche sono stati convertiti in tecnica laparotomica per la presenza di numerose aderenze da pregressi interventi sull'addome superiore; una procedura iniziata come colecistectomia è stata sospesa in quanto al momento dell'introduzione della telecamera il paziente era portatore di cirrosi epatica.

L'appendicectomia eseguita in elezione ha avuto esito positivo, come del resto l'ernioplastica che è stata bilaterale in ossequio a quelle che erano le indicazioni per l'esecuzione di questo intervento.

Non abbiamo registrato complicanze maggiori o minori.



Tab. 2 – Procedure laparoscopiche presso Ospedale MM

Uomini	9
Donne	1
Età	21-65
Complicanze	0
Follow up	1-6-12 mesi

## RAZIONALE PER L'USO DELLA LAPAROSCOPIA IN AMBIENTE MILITARE

I motivi fondamentali che ci hanno spinto all'uso della tecnica laparoscopica si basano sui vantaggi che possiamo così riassumere: A) scarsa invasività B) ridotto tempo di degenza C) rapido ritorno al lavoro.

Tab. 3 – Vantaggi

A) scarsa invasività
B) ridotto tempo di degenza
C) rapido ritorno al lavoro

Riteniamo però opportuno sottolineare che tale metodica non è scevra da temibili complicanze precoci e tardive, che debbono essere sempre tenute in considerazione quando si attua questo tipo di chirurgia.

## DISCUSSIONE

La chirurgia laparoscopica per quanto riportato in letteratura è ormai tecnica che non può essere ignorata dal chirurgo generale. Questo ci ha indotto insieme alla chiara conoscenza dei vantaggi e degli svantaggi ad utilizzare presso il nostro reparto tale tecnica.

Naturalmente il numero dei casi è ridotto e quindi scopo del lavoro non è quello di apportare ulteriori dati a vantaggio di questa tecnica, ma quello di diffondere la nostra esperienza in un ambiente particolare quale è quello militare.

Tab. 4

Complicanze precoci:
a) Barotrauma. (*)
b) Lesioni da trocar (•)
c) Fistole biliari
d) Lesioni da strumentario laparoscopico.
Complicanze tardive:
a) Termiche
b) Embolia polmonare
c) Infezioni
d) Ernie

### Complicanze precoci:

(\*) 1) *Barotrauma*: può essere indotto da un eccesso di insufflazione, anche se gli attuali strumenti possiedono valvole che impediscono pressioni eccessive. (Superiori a 12-14 mmHg).

Tuttavia esistono situazioni in cui la valvola può non funzionare e così l'iperinsufflazione produce uno stimolo meccanico sul diaframma e nervoso sul peritoneo con induzione di aritmie.

Vanno ancora citate tra le complicanze da barotrauma anche la diminuzione della perfusione ai vari organi, l'embolia gassosa e l'insufflazione extra peritoneale.

Pertanto è buona norma sempre controllare l'efficienza delle apparecchiature prima dell'utilizzo e non superare i 12/15 mmHg. Inoltre nel caso di sospetta insufflazione extra peritoneale è bene eseguire una diretta addome ed un RX torace per non incorrere nel rischio di scollamento retroperitoneale e di pneumotorace.

(•) 2) *Lesioni da trocar o da ago di Verres*: Queste lesioni comprendono le perforazioni meccaniche dei visceri che possono verificarsi durante la fase cieca dell'intervento. Ovviamente esistono situazioni che predispongono a questa evenienza come le aderenze da pregresso intervento o l'obesità che riduce la sensibilità tattile del chirurgo. Le lesioni vascolari da Verres sembrano produrre solo un modico versamento ematico retroperitoneale mentre più pericolose risultano le lesioni da trocar.

Qualora le lesioni siano ben visibili e di scarso rilievo possono essere riparate nel corso della stessa procedura laparoscopica, altrimenti bisogna convertire l'intervento. I punti critici sono, oltre ai vasi maggiori, anche a livello della parete addominale.

## CONCLUSIONI

Possiamo quindi affermare che la chirurgia laparoscopica, se sono corrette le indicazioni, si può ritenere metodica valida anche in ambiente militare, senza però sottovalutare le possibili complicanze.

**Résumé.**— Les Auteurs décrivent leur expérience initiale pour l'Hôpital Militaire Naval de La Spezia, qui regarde la chirurgie laparoscopique avec la démonstration de leur activité, et ils remarquent la possibilité de complications avec cette méthode.

**Summary.**— The Authors report the preliminary experience at the Naval Military Hospital of La Spezia about laparoscopic surgery, showing their statistics and taking a quickly overlooking on complications of this kind of approach.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Glenn A., Deyo M.D.: «Complication of laparoscopic cholecystectomy». *Surgical laparoscopy and endoscopy*, Vol. 2, n. 1, Pag. 41, 48, 1992;
- 2) Philips J.M.: «Complication in laparoscopy». *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 15: 157-62, 1977;
- 3) Bailey R.M.: «Complication of laparoscopic general surgery». In: Zucher K.A. *Surgical Laparoscopic*. St. Louis M.O. Quality medical publishing Inc., 311-342, 1991;
- 4) Fitzgibbons R.J., Salerno G.M., Filippi C.J.: «Open laparoscopy». In: Zucher K.A. (ed) *Surgical Laparoscopy*. St. Louis M.O. Quality medical publishing Inc., 87-99, 1991;
- 5) Charles M. Ferguson: «Bile duct injury in laparoscopic cholecystectomy». *Surgical laparoscopy and endoscopy*, vol. 2, n. 1 1-7, 1992;
- 6) Mike Holzman: «Hypercarbia during carbon dioxide gas insufflation for therapeutic laparoscopy: a note of caution». *Surgical Laparoscopy and endoscopy*, vol. 2, n. 1, 11-14, 1992;
- 7) Harry Reich M.D.: «Laparoscopic bowel injury». *Surgical laparoscopy and endoscopy*, vol. 2, n. 1 74-78.8, 1992;
- 8) Vezzana G.: «Laparoscopia cholecistectomy: postoperative complications in 130 cases». *BJS supplemented V*. 79, p. S 70;
- 9) Quereschi A.: «Postcholecystectomy symptoms following laparoscopic cholecystectomy». *BJS supplemented V* 79 p. 70;
- 10) Iacconi P.: «Late biliary peritonitis after laparoscopic cholecystectomy». *B.J.S. sup. V* 79, p. 71, 1992;
- 11) François Dubois M.D.: *Laparoscopic cholecystectomy*. Problems in general surgery, Vol. 8, n. 4, Pag. 578-592, Dec. 1991;
- 12) Lawrence W., Way M.D.: «Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy». *Annals of surgery* vol. 215, n. 4, 195-196, March 1992;
- 13) Andrew M., Davidoff M.D.: «Mechanism of major biliary injury during L.C.». *Annals of surgery*, vol. 215, n. 3, 196-202, March 1992;
- 14) Moossa A.R., M.D.: «Laparoscopic injuries to the bile duct: a cause of concern». *Annals of surgery*, vol. 215, n. 3, 203-208, March 1992;
- 15) Cheslym Curtis S.: «Bile duct injury following laparoscopic cholecystectomy». *B.J.S. vol. 79*, n. 3, pag. 231-233, Marzo 1992.



## INTRODUZIONE ALLA VERIFICA E REVISIONE DI QUALITÀ (VRQ) DELL'ASSISTENZA SANITARIA E DELLE CURE MEDICHE

A. Battistini

F. Santoro  
F. Condò\*

R. Caponera  
E. De Masi\*\*

E. Pataia

*"... Quando provi a dire in che cosa consiste la qualità, astraendo dalle cose che la posseggono, paff, le parole ti sfuggono.*

*... Perché la gente pagherebbe una fortuna per alcune cose, mentre ne getta altre nella spazzatura? Ovviamente alcune sono meglio di altre... ma in cosa consiste il "meglio"?*

da R.M. Pirsig, Lo Zen e la  
manutenzione della motocicletta

La Verifica e Revisione di qualità è un sistema dinamico che si serve di metodologie e conoscenze specifiche per misurare e quindi migliorare la qualità dell'assistenza e delle cure mediche.

Gli obiettivi dei programmi di valutazione dell'assistenza sanitaria sono essenzialmente:

- l'utilizzo ottimale dei mezzi disponibili (finanziari, tecnologici, umani);
- il miglioramento della qualità dell'assistenza e delle prestazioni.

L'esigenza di valutare la qualità delle cure deriva dalle seguenti constatazioni:

1) la variabilità nell'erogazione delle prestazioni sanitarie è enorme e poco spiegabile.

2) Esistono prestazioni sanitarie erogate meglio e peggio: in pratica esistono pazienti con la stessa malattia curati bene e altri curati male, e ciò è inaccettabile.

3) Le risorse, nella loro accezione più ampia, vengono utilizzate in maniera disforme (tab. 1).

Nel nostro Paese la VRQ appare per la prima volta nel 1984; il DPR n. 270 del 20.5.1987 sancisce

l'istituzione di Commissioni professionali regionali per la promozione delle qualità tecnico-scientifiche delle prestazioni sanitarie.

Il DPR 384 del 28.XI.1990 reca disposizioni circa

*Tab. 1 – Motivi che suggeriscono l'utilità dell'introduzione di programmi professionali di QA*

### **Grandi variabilità nelle procedure mediche**

- Uso di farmaci
- Operazioni chirurgiche
- Esami diagnostici

La QA, contrastando l'eccessivo uso delle procedure mediche inutili, può portare anche ad un risparmio di risorse

### **Scarsa applicazione di protocolli accettati dalla professione**

#### **Grande variabilità negli esiti**

- Mortalità ospedaliera
- Morti "evitabili"

#### **Grande frequenza di complicazioni iatrogene**

- 10/20% delle giornate di degenza determinate da effetti iatrogeni

#### **Mancanza di equità**

- Differenza tra strati sociali ed aree geografiche non tanto nell'accesso ai servizi terapeutici, quanto nelle qualità apparenti degli stessi
- Differenza nell'accesso ai servizi di prevenzione secondaria
- Differenza tra strati sociali nell'adottare stili di vita più sani (non equità dei programmi di educazione sanitaria)

*Esiste il bisogno di quantificare maggiormente e monitorare questi aspetti*

\* Centro Studi e Ricerche Sanità Esercito.

\*\* Istituto di I Clinica Chirurgica – Università "La Sapienza" Roma.

l'istituzione di Commissioni per la VRQ di prestazioni e servizi sanitari a livello di Regione e USL, e prevede la creazione del Comitato nazionale di VRQ, che si è insediato il 5/XII/1991.

Questo Comitato, come recita il decreto istitutivo, "assicura all'Amministrazione centrale il supporto tecnico-scientifico per la promozione, l'indirizzo ed il coordinamento delle attività di valutazione e verifica della qualità di prestazioni e servizi sanitari".

Abbiamo voluto fare questa breve introduzione sulla normativa che è alla base della VRQ per dimostrare quanta attenzione sia stata posta dal Legislatore nei confronti di questa problematica, di contro ancora poco conosciuta sia dai medici che dagli operatori sanitari. Peraltro, le Commissioni di VRQ a livello di Regione e di USL sono nella maggior parte dei casi ancora da impiantare.

L'attenzione nei confronti della qualità delle cure mediche, dell'assistenza e dei servizi sanitari, è un fatto di altissimo valore sociale e civile oltretutto di scottante attualità in un Paese in cui di "malasanità" e di "tagli alla spesa sanitaria" si parla e si scrive più volte al giorno, sotto la spinta delle esigenze di contenimento dei costi e della pressione esercitata dai media.

La VRQ nasce sul modello di altri Paesi (USA, Australia) dove programmi analoghi sono operativi da circa 20 anni e sono finalizzati all'accreditamento di strutture; il suo obiettivo è l'ottimizzazione delle cure e dei servizi sanitari mediante:

- la sempre crescente qualificazione professionale di medici, infermieri, amministrativi e tutti quanti altri operano in ambito sanitario;

- l'impiego ottimale del personale, delle attrezzature e tecnologie, delle strutture e dei fondi;

- l'attenzione per le problematiche dei pazienti ed il loro gradimento.

Oltre che dalla normativa, una prima risposta alle esigenze di VRQ in Italia è venuta dalla Società Italiana di Verifica e Revisione di Qualità, fondata nel 1984 e prima a costituirsi su questi principi in Europa.

## IL PROGRAMMA DI VRQ

La VRQ consiste, secondo la definizione molto efficace dell'Australian Council on Health Care Standards, in un processo pianificato e sistematico

che comprende, a grandi linee:

- a) *la definizione e monitorizzazione riproducibile e accurata di VARIABILI INDICATIVE DI QUALITÀ (INDICATORI)* inerenti aspetti importanti del servizio o dell'assistenza (ad es. infezioni ospedaliere, complicanze di un trattamento o cadute accidentali di un paziente);

- b) *l'identificazione*, per ogni indicatore di un "LIVELLO MINIMO ACCETTABILE" O DI UNO STANDARD, da confrontare con la situazione reale;

- c) *l'impiego* degli elementi ricavati da questo confronto, analizzati e discussi, per IDENTIFICARE I PROBLEMI (occasioni di miglioramento);

- d) *la pianificazione* di eventuali miglioramenti in base alla loro attuabilità (risorse, possibili ostacoli);

- e) *La verifica* dei risultati ottenuti.

È un "ciclo valutativo" applicabile a strutture sanitarie di diverse dimensioni, dall'ambulatorio specialistico al Policlinico Universitario; perché sia efficace, è indispensabile *individuare correttamente gli indicatori*, cioè i parametri che possono il più dettagliatamente possibile definire la realtà operativa (tab. 2).

Questi indicatori devono essere stabiliti relativamente alle "strutture" cioè i locali, le attrezzature, ma anche il personale, la sua qualificazione e formazione, l'organizzazione del lavoro; al "processo" inteso come il complesso degli interventi diagnostici e terapeutici e dell'assistenza di base; agli "esiti", intesi come risultati ottenuti negli atti medici, ma anche come soddisfazione dell'utente (tab. 3).

In un programma nazionale di VRQ gli indicatori dovranno essere uniformi e divisi in *generalisti*, inerenti l'organizzazione ospedaliera in toto, e *specifici* inerenti i dipartimenti specialistici.

In questo modo è assicurata la *uniformità* del rilevamento e la *comparazione* dei dati.

In Italia il compito di individuare gli indicatori è affidato al Comitato nazionale per la VRQ.

Stabiliti gli indicatori si deve procedere, nella singola istituzione sanitaria, ad una rilevazione di dati da eseguire con rigore scientifico, relativa al confronto tra *quanto si fa* e *quanto si dovrebbe fare*, cioè tra pratica "reale" e pratica "desiderabile". Questo è possibile disponendo, per ogni indicatore, di criteri minimi di accettabilità stabiliti in base alla letteratura internazionale e con la collaborazione di esperti.

Dal confronto, e soprattutto dal rilievo di un dato al di sotto dei criteri minimi di accettabilità, emerge il *problema*, o occasione di miglioramento.



Tab. 2 – Esempi di indicatori generali di esito di un ospedale

- Riospedalizzazione non programmate impreviste dopo ospedalizzazione diurna o dopo ricovero per la stessa causa
- Piaghe da decubito
- Cadute di pazienti
- Infezioni postoperatorie
- Infezioni neonatali
- Pneumopatie in terapia intensiva
- Infezioni da cateterismo venoso (linfangite e setticemia)
- Infezione da cateterismo urinario
- Incidenti trasfusionali
- Gravi errori nella somministrazione di farmaci
- Mortalità generale
- Morti perioperatorie
- Mortalità neonatale
- Mortalità materna
- Reinterventi chirurgici non pianificati
- Ripetizione nello stesso ricovero della stessa procedura invasiva

#### ARTICOLARE PER:

- età
- sesso
- diagnosi
- gravità della condizione
- reparto

A questo punto si applicano gli interventi correttivi, e si verifica la loro applicazione al problema e la durata dell'effetto; cioè si verifica che le misure correttive vengano effettivamente applicate e che determinino i cambiamenti attesi. Quest'ultima parte è la valutazione dell'efficacia del progetto di VRQ, che deve essere ripetuta periodicamente per accertare che le modifiche si mantengano nel tempo.

È evidente che l'applicazione sistematica di questo procedimento a tutti gli aspetti dell'attività di un Ospedale comporta, oltretutto la costituzione di un comitato ad hoc, anche la disponibilità a lavorare di più, ma con alcuni giustificati motivi, al di là dello scopo-base, perché:

– si ottiene un quadro preciso della propria attività, con una "autovalutazione" fatta da medici e operatori sanitari (tab. 4);

Tab. 3 – Schema allargato di struttura, processo ed esito.

#### STRUTTURA (di che cosa si dispone?)

Ciò di cui si dispone e modalità di lavoro che possono influire sul processo e sull'esito:

- Risorse disponibili
- Modalità organizzative

#### PROCESSO (che cosa si fa?)

Inteso come:

- Volume di prestazioni (quanto si fa)
- Natura delle prestazioni (come si fa)
- Risultati (obiettivi di processo)

#### ESITI (che cosa si ottiene?)

**Finali:** modificazioni:

- Dell'incidenza delle malattie o delle loro complicazioni
- Riduzione del malessere, della sofferenza, della disabilità funzionale
- Prolungamento della durata della vita

**Intermedi:** modificazioni biologiche o comportamentali collegate con gli esiti finali:

- Acquisizione di conoscenza e di comportamenti utili per la promozione della salute
- Normalizzazione dell'ipertensione arteriosa

#### Esiti particolari

- Soddisfazione dei pazienti, dei familiari, della popolazione

#### COSTO (quanto si spende per ...?)

- Costo/esiti = costo efficacia o efficienza economica
- Costo/volume di prestazione = efficienza operativa

#### ACCESSIBILITÀ (i servizi sono disponibili ed utilizzati da tutti coloro e soltanto da coloro che ne hanno bisogno?)

È una componente che comprende elementi strutturali e di processo:

- Orari di apertura
- Tempi di attesa
- Ricorso a servizi fuori zona
- Ricorsi impropri
- Tasso d'interventi per i residenti nel bacino di utenza, confrontati con quelli di altre zone
- Bisogni insoddisfatti della popolazione del bacino d'utenza

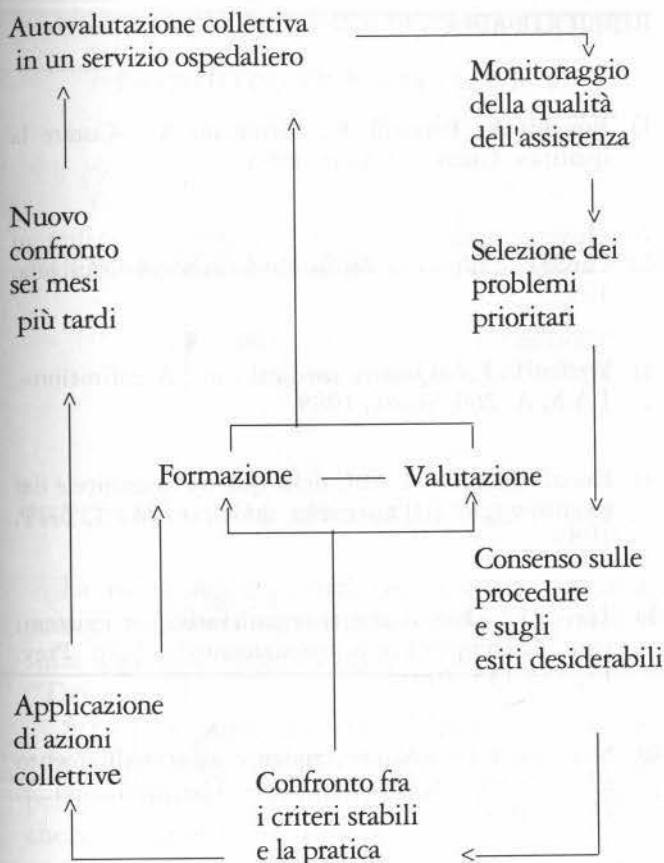


Fig. 1 – Metodo di autovalutazione collettiva.

- si raccolgono elementi idonei a sostenere richieste di personale o attrezzature;
- i resoconti dell'attività contribuiscono a valorizzare il reparto, l'Ospedale e coloro che vi sono impiegati;
- si migliora l'assistenza (tab. 5).

Come detto nella parte introduttiva, il progetto VRQ in Italia è attualmente in una fase embrionale, soprattutto per quanto attiene la diffusione tra gli operatori e la effettiva realizzazione dei programmi e del dettato legislativo. È peraltro certo che una "cultura della qualità" è indispensabile e in lenta costante crescita, ed è a questa cultura che vogliamo contribuire, sia a titolo individuale che come Istituzione. La Sanità Militare, costantemente impegnata nella ottimizzazione dei servizi forniti e sempre più vicina alle problematiche di Ospedali e Università, non può prescindere dalla "cultura della qualità". In futuro, in un futuro non lontano, sulla scorta di quanto avviene in altri Paesi, la qualità dovrebbe diventare strumento di selezione.

Tab. 5 – Alcune definizioni fondamentali in QA

### Criterio

Variabile (rilevabile in modo riproducibile) che consente di esprimere un giudizio sulla qualità dell'assistenza

### Indicatore

Variabile analoga alla precedente, rilevata dal sistema informativo di routine; per lo più serve a segnalare la possibile esistenza di problemi e non consente di per sé di giudicare la qualità dell'assistenza

### Soglia o livello di soglia

- Di accettabilità: proporzione di casi in cui un criterio deve essere rispettato perché la qualità dell'assistenza sia giudicata accettabile
- Di allarme: valore di un indicatore al di sopra o al di sotto del quale si deve sospettare la possibile presenza di un problema di qualità

### Standard

Termine con diversi significati:

- riferimento ottimale (esame standard, laboratorio standard) (il metro standard è conservato a Parigi)
- valore raccomandato di risorse (in programmazione sanitaria)
- requisito (nei manuali di accreditamento, ad esempio "in ogni ospedale deve essere attivo un comitato per le infezioni ospedaliere")
- insieme di: criterio più soglia

*Un ringraziamento particolare al Prof. F. Perraro e al Dott. C. Liva primi divulgatori della "Cultura della Qualità".*

**Riassunto.** – Gli Autori forniscono gli elementi introduttivi alla problematica della Verifica e Revisione di Qualità (VRQ) dell'assistenza sanitaria e delle cure mediche. La "Qualità nella Sanità", problematica molto sentita in altri Paesi, in Italia è in fase embrionale. La VRQ è un processo valutativo dinamico che tende ad identificare i problemi (occasioni di miglioramento) delle strutture sanitarie, a precisare gli interventi migliorativi e a valutarne l'efficacia. Base di un processo di VRQ è la definizione degli indicatori, cioè elementi identificativi di una realtà sanitaria o di un aspetto di essa. Scopo della VRQ è il miglioramento dell'assistenza e l'utilizzo ottimale delle risorse. Gli Autori sostengono la necessità di diffondere la "cultura della qualità".



**Résumé.** — Les Auteurs indiquent les éléments du Control de Qualité dans des soins de santé. In Italie, la qualité totale et sa gestion dans le contexte de la Santé est commencé dans les années 1990, avec des lois spécifiques. Dans la VRQ on évalue les problèmes des hôpitaux, les améliorations réalisées et les résultats obtenus. Un programme de VRQ planifié est organisé avec des *standards* d'une situation clinique ou des services de santé.

Les Auteurs confirment la nécessité de substenir la "culture de la qualité" dans la Santé.

**Summary.** — The Authors indicate the guidelines of the audit programs for Quality in Health Care. These programs started in Italy at the beginning of the 1990's and they are actually developing with specific laws.

Health care delivery is a complex organizational process. The goals of audit programs are the identification of problems in health assistance, the building of standard criteria useful in improving the quality of health care and the evaluation of the results.

The Authors state the need for an increasing interest in the "culture" of the quality in health care and the importance of its role in encouraging good practice and thus generating health gain.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Bonaldi A., Focairile F., Torregiani A.: «Curare la qualità». Guerrini Editore 1993;
- 2) «Inventaire des initiatives en matière de qualité au Canada». Edité per le Ministère des services du Canada, 1993;
- 3) Steffen G.E.: «Quality medical care. A definition». J.A.M.A. 260, 56-61, 1988;
- 4) Donabedian A.: «L'ABC della quality assurance e del monitoraggio dell'assistenza sanitaria QA, 1, 6-19, 1989;
- 5) Taroni F.: «Nuovi assetti organizzativi per i sistemi sanitari: competenze o razionamento?». Edip. Prev. 17, 153-155, 1993;
- 6) Morosini P.L.: «Nuove tendenze all'accreditamento alla luce del sistema australiano». Oss. epidemiol. 5, 17-23, 1993.

## NUOVI MEZZI TERAPEUTICI NEL TRATTAMENTO DELLA CHERATOCONGIUNTIVITE SECCA

F. Focosi \*

C. Manganelli\*  
A. Carboni\*\*\*

R. Moschettini\*  
S. Ignagni\*\*\*\*

A. Macchi\*\*

### PATOLOGIA DELL'APPARATO LACRIMALE

La riduzione o l'instabilità del film lacrimale possono causare la rottura dello stesso e la formazione sulla superficie corneo-congiuntivale di aree secche ("Dry spots").

Si parla in questi casi di "Occhio secco" ("Dry eye") e le conseguenti alterazioni caratteristiche della superficie oculare sono identificate con il termine di cheratocongiuntivite secca (C.S.).

I meccanismi con i quali si spiega il danno corneo-congiuntivale sono: tanto la riduzione della produzione di lacrime, che causa una incompleta umidificazione della superficie oculare, quanto le alterazioni qualitative, caratterizzate da una iperosmolarità del film, che determinano una degenerazione vacuolare dell'epitelio corneale.

La sindrome dell'occhio secco presenta una sintomatologia soggettiva caratterizzata da: bruciore, senso di corpo estraneo, secrezione mucosa al canto interno, fino a giungere, nelle forme più gravi, a fotofobia, dolore, disturbi della visione.

Esistono diversi gradi di gravità di tale sindrome, che Lemp ha identificato in tre fasce servendosi di quattro esami diagnostici:

1) *Test di Schirmer*: può essere effettuato con la stimolazione della mucosa nasale (Schirmer 2, impiegato di rado), oppure senza stimolazione (Schirmer 1). È un tipico test quantitativo: serve a misurare la quantità di lacrime prodotte. Nello Schirmer di tipo

1 si valuta l'impregnazione di una striscia di carta bibula introdotta nel terzo esterno del fornice congiuntivale inferiore e mantenuta in sede per 5 min. durante i quali il paziente tiene gli occhi chiusi. È considerata sicuramente patologica (iposecrezione lacrimale) un'impregnazione < 5 mm in 5 min. (V.N.: circa 10 mm in 5 min.).

2) *Colorazione con rosa bengala*: tale colorante vitale impregna le cellule necrotiche o in via di degenerazione; inoltre evidenzia filamenti e conglomerati mucosi a livello dei menischi e del fornice. Impiegando il filtro verde si esamina l'area congiuntivale interpalpebrale e la cornea centrale, attribuendo un punteggio che va da 0 a 3 in ordine di gravità crescente. Nella KCS la colorazione con rosa bengala ha elevata specificità, ma scarsa sensibilità.

3) *Break up time (B.U.T.)*: il break up time, o tempo di rottura del film lacrimale, consiste nell'osservazione alla lampada a fessura, con il filtro blu cobalto, della superficie del film lacrimale, dopo l'instillazione di fluorescina. Il B.U.T. viene definito come l'intervallo di tempo che trascorre tra un ammiccamento completo e la comparsa del primo punto di essiccamento sulla superficie corneale: è considerato patologico un tempo di rottura < 10 sec. (V.N.: > 15 sec.); La specificità di questi test è piuttosto bassa, dal momento che il B.U.T. risulta diminuito in quasi tutte le affezioni che interessano la superficie oculare.

4) *Valutazione dell'osmolarità lacrimale*: le variazioni in osmolarità sono una conseguenza del rapporto tra il tasso di evaporazione dell'acqua del film lacrimale e il tasso di secrezione da parte delle ghiandole lacrimali. Si effettua un prelievo con micropipetta e si valuta mediante osmometro a depressione il punto di congelamento (V.N.:  $304 \pm 10,4$  m Osm/litro).

\*\*\* Ist. di Clinica Oculistica Università La Sapienza  
— Roma.

\*\*\*\* Ist. di Clinica Oculistica Università di Perugia.



I risultati di tali esami vengono poi riportati ai lati di un quadrato, entro il quale si evidenziano tre diverse fasce di gravità della malattia (fig. 1).

Anche dal punto di vista clinico le sindromi di iposecrezione lacrimale si possono classificare in tre gruppi a seconda dell'importanza della sintomatologia e delle alterazioni anatomopatologiche corrispondenti. Si hanno quindi delle forme minori, medie, gravi.

## TRATTAMENTO DELLA SECCHENZA OCULARE

I pazienti e i medici devono essere consapevoli della natura cronica e dinamica della secchezza oculare, che richiede una periodica rivalutazione della terapia.

Un approccio graduale al trattamento della C.S. deve tendere ad identificare il quantitativo minimo di terapia necessario ad ottenere l'effetto desiderato. Scopo della terapia è quello di dare un sollievo sintomatologico e di preservare l'integrità della superficie oculare.

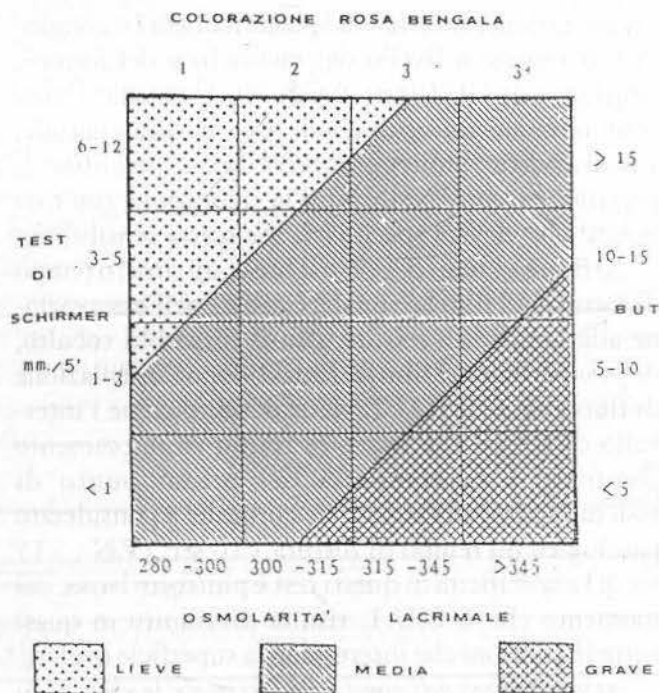


Fig. 1. - Quadrato latino di Lemp per la classificazione della cheratocongiuntivite secca. Lo stadio della malattia viene classificato a seconda della fascia in cui cadono i risultati. Diversi gradi di gravità sono espressi dalle crescenti tonalità di grigio.

### 1) Lubrificanti di superficie

Esistono diverse preparazioni (colliri, pomate, polimeri a cessione lenta) con cui è possibile cercare di ottenere una sufficiente lubrificazione della superficie oculare.

a) Lacrime artificiali con aggiunta di polimeri adsorbenti.

b) Soluzioni ipotoniche: la soluzione di 150 m Osm/l è la più efficace nell'attenuazione della sintomatologia soggettiva.

### 2) Farmaci mucolitici

a) Acetilcisteina.

b) Bromexina: oltre che come mucolitico, viene impiegato anche come stimolatore della secrezione lacrimale.

### 3) Fibronectina

È stato dimostrato (Kono et al.) che la somministrazione di fibronectina in pazienti affetti da C.S. migliora la sintomatologia soggettiva e riduce la colorabilità con rosa bengala e fluorescina.

### 4) Lenti a contatto terapeutiche e gusci di collagene

a) Le lenti a contatto terapeutiche possono risultare utili in alcuni pazienti, poiché consentono un sollievo sintomatico in presenza di abrasioni epiteliali e favoriscono la riparazione dei tessuti.

b) Gusci di collagene: il loro impiego è limitato nei pazienti affetti da secchezza oculare cronica, dal momento che si dissolvono nel giro di 24-72 h.

### 5) Occlusione dei puntini lacrimali

L'occlusione dei puntini lacrimali è indicata quando, nonostante terapie meno invasive, i sintomi soggettivi permangono invariati, la produzione lacrimale si mantiene al di sotto di 2 mm/5 min. (test di Schirmer), e persistono alterazioni rilevabili con l'osservazione alla lampada a fessura dopo colora-

zione con rosa bengala. Inoltre può essere impiegata con successo in quei pazienti che, pur ottenendo un beneficio sintomatico con le lacrime artificiali, trovano molto fastidiosa la frequente instillazione necessaria a mantenere un'accettabile comfort.

È opportuno adottare un approccio graduale nei confronti di questa metodica terapeutica.

Recentemente sono stati introdotti *impianti intracanalicolari temporanei in collagene (Eagle vision)*: rispetto agli occlusori in silicone vengono inseriti più facilmente e tollerati meglio dal paziente per quanto riguarda la sensazione di corpo estraneo. Gli occlusori in collagene vengono idrolizzati nel giro di 1-2 settimane. Dopo tale periodo viene presa la decisione di passare all'*occlusione permanente* nei casi in cui si è ottenuto un miglioramento sintomatico anche minimo senza la comparsa di epifora.

Gli impianti intracanalicolari temporanei in collagene rappresentano un mezzo economico che consente di appurare se realmente il paziente, con l'occlusione dei canalicoli lacrimali, risolve il problema. Essi sono disponibili in tre differenti diametri (0,2 mm, 0,3 mm e 0,4 mm) con lunghezza standard (2 mm).

L'occlusione permanente dei puntini lacrimali può essere realizzata mediante:

a) occlusori in silicone: tale metodica, utilizzata nel nostro studio, si è dimostrata come il mezzo terapeutico più utile e vantaggioso nella maggior parte dei pazienti con occhio secco di grado moderato e severo;

- b) puntoplastica mediante Argon laser;
- c) diatermia ad alta frequenza;
- d) elettrocauterizzazione profonda.

#### 6) Tarsorrafia parziale

La tarsorrafia generalmente viene impiegata solo nei casi in cui le altre forme di terapia hanno fallito.

#### 7) Lembo congiuntivale

È una metodica chirurgica impiegata solo nei casi di danno corneale molto grave: ulcere corneali profonde e refrattarie ad ogni trattamento.

## IMPIEGO TERAPEUTICO DEGLI OCCLUSORI IN SILICONE

La pubblicazione dei primi risultati ottenuti con gli occlusori dei puntini lacrimali da parte di Freeman risale al 1975. Il loro impiego generalmente è condizionato dai risultati del test effettuato mediante l'inserimento di impianti intracanalicolari temporanei in collagene; se il test ha avuto esito positivo (miglioramento della sintomatologia senza epifora), si passa alla occlusione permanente dei puntini lacrimali.

Gli occlusori in silicone più diffusi sono quelli prodotti dalla *Eagle vision: Feeman TM Punctum Plugs*.

Attualmente sono disponibili 7 tipi di *Punctum Plugs* differenti per dimensioni e forma (Fig. 2). Tutti i tipi di *Plugs* bloccano il deflusso lacrimale, eccetto il *Flow Controller*, il quale, grazie alla presenza di un canale centrale che lo percorre in tutta la sua lunghezza, esercita un'azione di modulazione sul deflusso delle lacrime. Ogni tipo di *Punctum Plug* è disponibile sia in confezioni sterili complete di un inseritore/dilatatore e 2 plugs, sia in confezioni "Multi-Pack", contenenti 10 plugs e un inseritore/dilatatore.

## MODALITÀ DI APPLICAZIONE DEI PUNCTUM PLUGS

L'applicazione dei punctum plugs generalmente costituisce un intervento ambulatoriale, da effettuare preferibilmente con l'aiuto di un microscopio operatorio. Inizialmente è consigliabile effettuare l'intervento nel puntino lacrimale inferiore di un solo occhio, utilizzando l'altro per il controllo. Se il risultato ottenuto è positivo, si esegue l'impianto anche nell'altro occhio.

### 1) Pre-trattamento

Si anestetizza l'occhio con una soluzione anestetica topica, per esempio ossibuprocaina cloridrato 0,4% (Novesina). In alternativa, si può applicare la soluzione anestetica, per mezzo di un applicatore dalla punta in cotone, direttamente sulla parte interna della palpebra.

### 2) Applicazione del punctum plug

Si inserisce l'applicatore (l'estremità smussata dello strumento fornito con il kit) nel canale centrale che



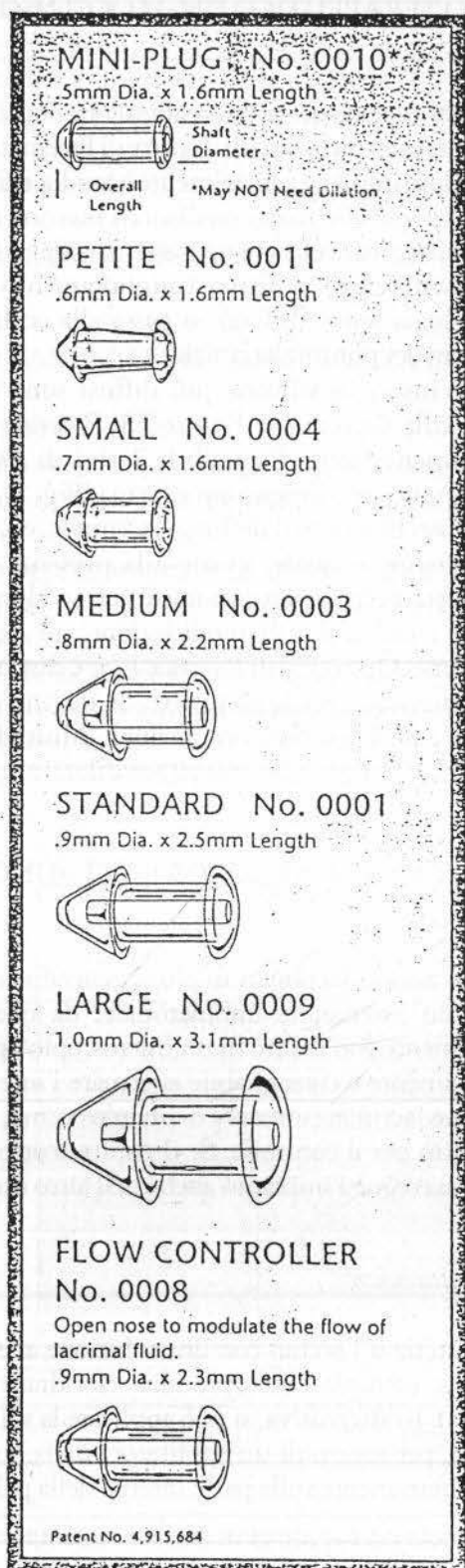


Fig. 2 – I 7 modelli di *Punctum Plugs by Freeman*<sup>™</sup> attualmente disponibili in commercio.

percorre l'estremità prossimale, o capocchia, ed il gambo del plug, senza giungere fino all'estremità distale, o cupola.

A paziente disteso, si immobilizza la palpebra tramite un forcipe curvo con le punte in cotone; si dilata delicatamente il puntino lacrimale, usando l'apposito dilatatore da 1,2 mm: si otterrà così una corretta dilatazione senza rischio di lesioni del cercine del puntino; indi si ritira il dilatatore dall'apertura del puntino e si introduce velocemente il punctum plug, inserendolo fino alla base della capocchia bombata. È necessario agire con prontezza, poiché l'anello del puntino si contrae rapidamente dopo la retrazione del dilatatore. A questo punto si retrae l'applicatore, assicurandosi che il punctum plug sia inserito in maniera corretta: la base della capocchia dovrà sembrare avvolta dall'apertura del puntino lacrimale (Fig. 3).

#### CONTROINDICAZIONI ALL'IMPIEGO DEI PUNCTUM PLUGS

- 1) Ipersensibilità al silicone
- 2) Infezioni oculari.

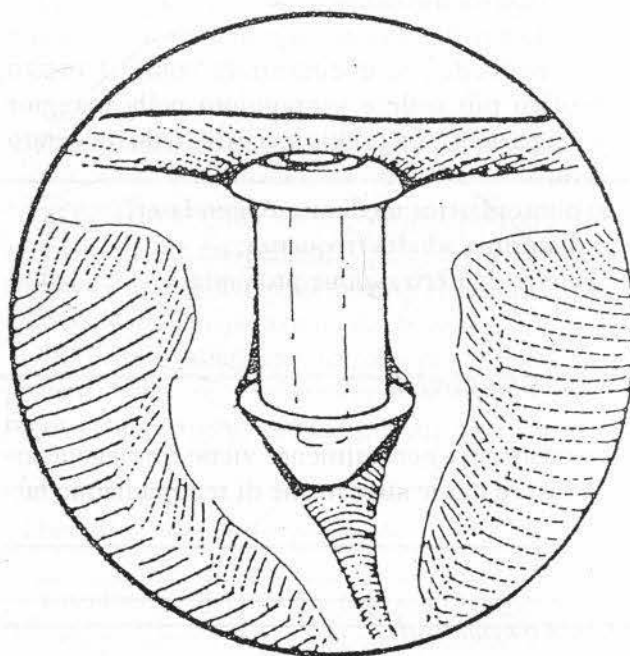


Fig. 3 – Punctum plug completamente inserito: la base della capocchia appare avvolta dall'apertura del puntino lacrimale.

## COMPLICANZE DELL'INTERVENTO

Poche complicanze sono state riportate come conseguenza della occlusione dei puntini: piccole emorragie sottocongiuntivali ed irritazioni blefarocongiuntivali.

## CASISTICA CLINICA

Nel nostro studio abbiamo applicato la tecnica dell'occlusione dei puntini lacrimali mediante *Punctum Plugs in silicone* ad un gruppo di 11 pazienti (per un totale di 22 apparati lacrimali visionati), di età superiore ai 40 anni, di cui 9 donne e 2 uomini, affetti da cheratocongiuntivite secca di tipo cronico.

I pazienti della nostra casistica presentavano la sintomatologia classica della sindrome da occhio secco: bruciore, senso di corpo estraneo, senso di secchezza oculare, secrezione mucosa al canto interno, difficoltà ad aprire gli occhi al mattino.

Quattro pazienti lamentavano anche fotofobia, dolore e disturbi della visione.

Abbiamo valutato la riduzione della secrezione lacrimale con il test di Schirmer. Abbiamo effettuato, inoltre, una valutazione della gravità dei reperti obiettivi mediante la colorazione con rosa bengala e il B.U.T.

Tutti i pazienti della nostra casistica sono stati sottoposti preliminarmente al test con gli impianti intracanalicolari in collagene, riportando un miglioramento del quadro clinico complessivo.

Dopo tale test abbiamo operato l'inserimento dei punctum plugs nel canalicolo lacrimale inferiore di un solo occhio, utilizzando l'altro per il raffronto.

Abbiamo sottoposto i pazienti a controlli periodici. Sette pazienti hanno presentato un miglioramento della sitnomatologia soggettiva e dei reperti obiettivi già dopo una settimana dall'intervento. Essi hanno inoltre riferito una significativa riduzione della quantità e della frequenza di instillazione di lacrime artificiali necessarie per ottenere un comfort oculare accettabile. Nei restanti quattro pazienti (quelli che lamentavano i disturbi più gravi) il miglioramento del quadro clinico è stato ottenuto soltanto dopo aver occluso anche il canalicolo lacrimale superiore.

Dopo circa un mese dal primo intervento, i pazienti sono stati sottoposti ad occlusione dei canalicoli lacrimali dell'altro occhio: i risultati ottenuti sono stati sostanzialmente identici a quelli registrati nell'occhio occluso in precedenza.

Dal punto di vista dei reperti obiettivi, la colorazione con rosa bengala è risultata essere il test che ha evidenziato i miglioramenti più significativi (Tab. 1 e 2).

Tab. 1 - 7 pazienti sottoposti all'occlusione dei puntini lacrimali inferiori

Occhio N.	Test di Schirmer		B.U.T.		Rosa Bengala	
	Prima dell'occlusione	Dopo l'occlusione	Prima dell'occlusione	Dopo l'occlusione	Prima dell'occlusione	Dopo l'occlusione
1	2,5	8	8	14	2	0
2	2	6	5	10	2	1
3	2	7	5	9	3	1
4	2,5	7	6	13	2	0
5	1,5	5	4	11	3	0
6	3	9	6	14	2	0
7	2,5	6	7	15	1	0
8	2	5,5	6	9	3	1
9	2	6,5	6	14	2	0
10	3	7	8	11	2	0
11	2,5	6	5	10	2	1
12	3,5	7,5	6	12	1	0
13	3	8	7	9	2	1
14	2,5	7	5	8	3	1



Tab. 2 - 4 pazienti sottoposti all'occlusione dei puntini lacrimali superiori e inferiori

Occhio N.	Test di Schirmer		B.U.T.		Rosa Bengala	
	Prima dell'occlusione	Dopo l'occlusione	Prima dell'occlusione	Dopo l'occlusione	Prima dell'occlusione	Dopo l'occlusione
1	15	7	8	10	2	0
2	1	6	5	9	2	0
3	0,5	3	3	7	3+	1
4	1	5,5	4	10	2	0
5	1,5	8	6	11	2	0
6	0,5	3,5	3	8	3+	1
7	1	4,5	5	11	3	0
8	1	4	4	10	3	1

L'espulsione dei plugs si è verificata in 6 dei 30 canalicoli lacrimali occlusi (20%). Tale percentuale di espulsione è compatibile con i dati riportati in letteratura.

## CONCLUSIONI

Dopo aver esaminato i vari tipi di trattamento della cheratocongiuntivite secca nella Sindrome di Sjögren, possiamo affermare con ragionevole certezza che un approccio terapeutico corretto deve tener conto in primo luogo della natura cronica di tale forma morbosa.

Questa caratteristica comporta inevitabilmente il ricorso preferenziale a quei presidi terapeutici in grado di procurare un miglioramento, quanto più possibile stabile nel tempo, del quadro clinico complessivo, con particolare riguardo alla riduzione della sintomatologia soggettiva, che può essere di tale gravità da compromettere seriamente la qualità della vita del paziente.

Sotto questo aspetto l'occlusione dei puntini lacrimali mediante *Punctum plugs in silicone* si è rivelata una metodica particolarmente efficace, di facile esecuzione e con minimi disagi per il paziente. Essa presenta inoltre l'ulteriore vantaggio della completa reversibilità.

Il problema più significativo rimane tuttora l'incidenza non trascurabile dei casi di espulsione dei punctum plugs (dal 20 al 25% nei vari studi).

Tale inconveniente dovrebbe costituire un forte stimolo alla sperimentazione di mezzi terapeutici

sempre più efficaci nel trattamento della cheratocongiuntivite secca, in special modo delle forme più severe.

**Riassunto.** - Tra i provvedimenti terapeutici riguardanti il trattamento della *cheratocongiuntivite secca (C.S.)*, l'occlusione dei puntini lacrimali mediante occlusioni in silicone ("*Punctum plugs*"), si è rivelata una metodica molto vantaggiosa, consentendo un miglioramento della sintomatologia soggettiva e dei reperti obiettivi negli 11 pazienti sottoposti a tale intervento.

**Résumé.** - L'occlusion mécanique des méats lacrymaux par des bouchons constitués de silicone s'est révélée une méthode très avantageuse, qui a permis un'amélioration subjective et objective dans 11 patients soumis à ce traitement.

**Summary.** - The punctal occlusion with "punctum plugs" proved to be a very effective treatment of keratoconjunctivitis sicca; we noticed a significant improvement both of subjective symptoms and clinical findings in all 11 patients who underwent such intervention.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Absolon M.J.: «Acetylcysteine in kerato-conjunctivitis sicca». Br. J. Ophthalmol., 52: 310-316, 1968;
- 2) Fayet B., Bernard J.A., Louka B. et al.: «Traitement symptomatique des kératites filamenteuses par occlusion réversible des méats lacrymaux». Bull. Soc. Ophth. France, 10, LXXXIX, 1989;

- 3) Calabria G., Rolando M.: «Atti Simposio sulla Fisiopatologia del Film Lacrimale». (64° Congresso S.O.I.);
- 4) Dohlma C.H.J.: «Punctal occlusion in kerato-conjunctivitis sicca». *Ophthalmology* 85: 1277-1281, 1978;
- 5) Freeman J.M.: «The punctum plug: Evaluation of a new treatment for the dry eye». *Transactions of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*, 79: OP-874, OP-879, 1975;
- 6) Gilbard J.P.: «Topical therapy for dry eyes». *Transactions of the Ophthalmology Society of the United Kingdom* 104: 484-488, 1985;
- 7) Gilbard J.P., Kenyon K.R.: «Tear diluents in the treatment of keratoconjunctivitis sicca». *Ophthalmology* 92: 646-650, 1985;
- 8) Gilbard J.P., Rossi S.R., Azar D.T., Heyda K.G.: «Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorders». *CLAO J* 15: 216-218, 1989;
- 9) Goren M.B., Goren S.B.: «Diagnostic test in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca». *Am. J. Ophthalmol.* 106: 570-574, 1988;
- 10) Holy F.J., Lemp M.A.: «Tear physiology and dry eyes». *Surv. Ophthalmol.* 22: 69-87, 1977;
- 11) Laroche R.R., Campbell R.C.: «Quantitative rose bengal staining technique for external ocular diseases». *Ann. Ophthalmol.*, 274-276, 1988;
- 12) Lemp M.A.: «Recent developments in dry eye management». *Ophthalmology* 94: 1299-1304, 1987;
- 13) Lemp M.A.: «General measures in management of the dry eye». *Int. Ophthalmol. Clin.* 27 (1): 36-43, 1987;
- 14) Limberg M.B., McCaa C., Kissling Ge., et al.: «Topical application of hyaluronic acid and chondroitin sulfate in the treatment of dry eyes». *Am. J. Ophthalmol.* 103: 194-197, 1987;
- 15) Mackor A.J., Van Bijsterveld O.P.: «Tear function parameters in keratoconjunctivitis sicca with and without the association of Sjögren's syndrome». *Ophthalmologica (Basel)* 1986: 169-174, 1988;
- 16) Marmer R.H.: «Therapeutic and protective properties of the corneal collagen shield». *J. Cataract. Refract. Surg.* 14: 496-499, 1988;
- 17) McDermott M.L., Chandler J.W.: «Therapeutic uses of contact lenses». *Surv. Ophthalmol.* 33: 381-394, 1989;
- 18) Mengher L.S., Pandher K.S., Bron A.J., et al.: «Effect of sodium hyaluronate (0,1%) on break-up time (NIBUT) in patients with dry eyes». *Br. J. Ophthalmol.* 70: 442-447, 1986;
- 19) Nishida T., Ohashi Y., Awata T.: «Fibronectin: A new therapy for corneal trophic ulcer». *Arch. Ophthalmol.* 101: 1046-1048, 1983;
- 20) Smiddy W.E., Hamburg T.R., Kracher G.P., et al.: «Therapeutic contact lenses». *Ophthalmology* 97: 291-295, 1990;
- 21) Stamler J.F., Tse D.T.: «A simple and reliable technique for permanent later tarsorrhaphy». *Arch. Ophthalmol.* 108: 125-127, 1990;
- 22) Willis R.M., Folberg R., Krachmer J.H., et al.: «The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs». *Ophthalmology* 94: 514-518, 1987.



## INCIDENZA DEGLI ANTICORPI ANTI FOSFOLIPIDI IN VARIE PATOLOGIE

C. Tommasino\*

E. Cutrera

F. Murru

A. Franco

L. Buonavolontà

### INTRODUZIONE

Gli anticorpi antifosfolipidi possono esser evidenziati nel siero mediante le tecniche per la diagnosi della sifilide, con metodiche atte a rilevare i cosiddetti "anticoagulanti tipo Lupus" o mediante tests radioimmunologici o immunoenzimatici in fase solida. Questi anticorpi hanno richiamato l'attenzione di ricercatori e clinici in seguito alle segnalazioni relative alla loro frequente associazione con trombosi venose o arteriose, aborti ricorrenti e trombocitopenie, particolarmente in soggetti con malattie del connettivo (1, 2).

La prima documentazione di anticorpi antifosfolipidi è stata data, probabilmente, da Wassermann nel 1906, con la messa a punto di un metodo per la diagnosi di infezione luetica (reazione di Wassermann, RW). Successivamente fu dimostrato che l'antigene isolato dal cuore di bue e usato per la RW era di natura fosfolipidica e perciò fu chiamato cardiolipina.

L'utilizzazione della RW e della VDRL per indagini epidemiologiche permise di scoprire un certo numero di soggetti con Ab anti-cardiolipina, ma non affetti da lue. Si vide che la maggior parte di essi erano affetti da LES o da altre malattie autoimmuni per cui si cominciò a parlare di soggetti falsamente positivi alla reazione per la sifilide. Dopo si è visto che tali reazioni falsamente positive possono comparire occasionalmente e regrediscono in poco tempo, di solito durante malattie infettive, mentre altre tendono a permanere e sono di solito associate a malattie autoimmuni (3).

In questi stessi soggetti si mise successivamente in evidenza un fattore sierico capace di allungare l'APTT. Il fattore fu chiamato "lupus anticoagulant" (LA)

perché fu scoperto per la prima volta in due pazienti affette da LES. Il difetto coagulativo non veniva corretto in vitro dall'aggiunta di plasma normale, quindi non era dovuto ad un deficit di qualche fattore coagulativo, ma si normalizzava in seguito all'aggiunta di un antigene contenente cardiolipina. Da quel momento si pensò che il difetto fosse dovuto alla presenza degli Ab anti-fosfolipidi. La sorpresa fu che questi soggetti con LA non avevano manifestazioni emorragiche ma piuttosto episodi tromboembolici. Non solo, ma erano anche frequenti aborti ricorrenti e/o trombocitopenie (4, 5, 6).

Da quel momento in poi le metodiche per l'evidenziazione degli Ab anti-fosfolipidi si sono affinate ed attualmente esistono dei metodi immunoenzimatici standardizzati che ne consentono il rilievo utilizzando anche campioni di riferimento internazionali (7). Oggi si pensa che il LA, gli anticorpi responsabili delle reazioni falsamente positive per la lue e quelli anticardiolipina siano tutti rivolti verso strutture fosfolipidiche, ma siano capaci di riconoscere epitopi o conformazioni seriche diverse della stessa molecola. La presenza di anticorpi anti cardiolipina (ACA) è attualmente riconosciuta come un marker specifico di aumentato rischio trombotico (8, 9).

### MATERIALI E METODI

Alla luce dei numerosi studi che hanno sostenuto la validità di tale associazione si è deciso di determinare l'incidenza degli ACA, con metodica MELISA (Walker Diagnostics), in 100 soggetti così suddivisi:

*Gruppo A:* 50 soggetti con possibile sindrome da anticorpi antifosfolipidi (14 disordini autimmuni, 10 piastrinopenie, 14 sindromi cerebrovascolari, 12 aborti ricorrenti), di cui 31 femmine e 19 maschi di età

\* Lab. di Patologia Clinica Osp. San Gennaro - Napoli.



compresa tra i 13 ed i 62 anni (mediana 33 anni) (fig. 1).

**Gruppo B:** 50 soggetti apparentemente sani, di cui 31 femmine e 19 maschi di età compresa tra i 15 ed i 65 anni (mediana 35 anni).

Gli ACA sono stati evidenziati nell'ambito delle diverse classi immunoglobuliniche, con maggiore frequenza di IgG ed IgM; gli ACA IgG sono i più frequenti, soprattutto nel LES ove si riscontrano spesso a titolo elevato. Gli ACA IgM sono in genere evidenziati in sieri positivi anche per ACA IgG.

Il sistema utilizzato è stato predisposto per la valutazione quantitativa degli ACA IgG & IgM in campioni di siero o plasma. Il test è calibrato contro uno standard riconosciuto dal Rayne Institute di Londra. I risultati sono espressi in GPL o MPL unità/ml. Una unità GPL o MPL è definita come l'attività legante la cardiolipina di 1 microgrammo/ml di un ACA IgG o IgM da un siero standard.

Il metodo MELISA impiega un unico anticorpo adeso a dei microconi, ed è un metodo ideale per effettuare lo screening di numerosi campioni.

I due gruppi hanno praticato, oltre alla determinazione degli ACA, i seguenti esami:

– Conta piastrine mediante contaglobuli automatico Coulter "JT 3";

– Determinazione con coagulometro MLA 1000 della ditta Baxter di PT, PTT e Fibrinogeno;

– Determinazione di proteina C ed Antitrombina III con metodo cromogenico funzionale della ditta Baxter;

– Determinazione delle Immunoglobuline sieriche con sistema nefelometrico Behring;

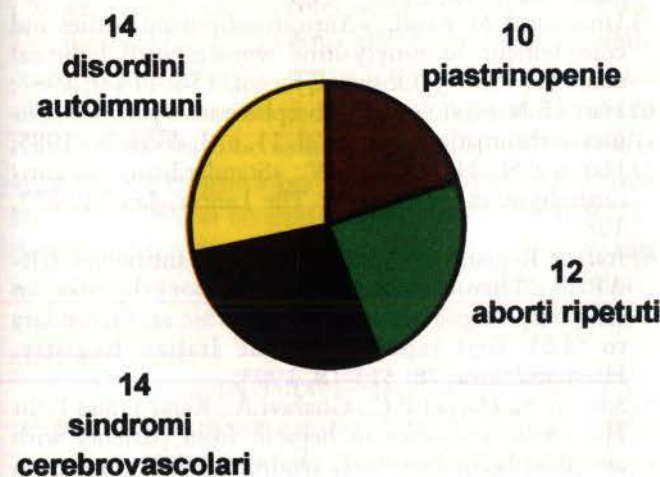


Fig. 1 – Composizione Gruppo A.

– Determinazione in Immunofluorescenza indiretta di ANA, AMA, ASMA.

## RISULTATI

Sono stati considerati positivi i soggetti con positività per almeno uno dei due anticorpi, in particolare per gli ACA IgG quelli con valore superiore a 9 GPL U/ml e per gli ACA IgM quelli con valore superiore a 5 MPL U/ml.

Nell'ambito del gruppo A sono risultati positivi 13 casi su 50 pari al 26%, mentre nel gruppo B sono risultati positivi 2 casi su 50 pari al 4% (fig. 2).

In particolare, nell'ambito delle quattro patologie esaminate nel gruppo A, le positività si sono distribuite nel modo seguente:

Patologia	Casi positivi	%
piastrinopenia	1/10	10%
aborti ricorrenti	4/12	33,3%
sindromi cerebrovascolari	3/14	21,4%
disordini autoimmuni	5/14	35,7%

La positività a favore del gruppo A rispetto al gruppo B è statisticamente significativa ( $p < 0.01$ ). Inoltre nell'ambito del gruppo A è evidente come la positività degli ACA sia più rilevante nell'ambito dei disordini autoimmuni, che, storicamente, sono state le prime patologie in cui è stata rivelata la presenza di anticorpi anti fosfolipidi.

Va, comunque, sottolineato, che nel gruppo B (i soggetti apparentemente sani) il 10% dei casi ha evidenziato un tasso di ACA ai limiti alti del range di normalità:

IgG =  $8.4 \pm 0.2$  GPL U/ml

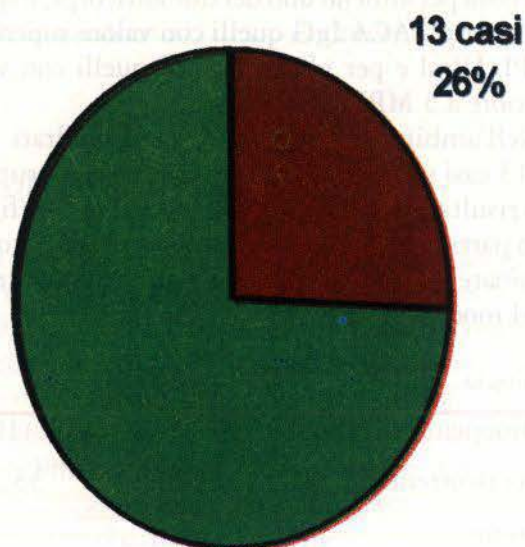
IgM =  $4.7 \pm 0.1$  MPL U/ml

## CONCLUSIONI

I nostri dati confermano quanto emerso finora in letteratura, ma il dato che ci preme evidenziare è proprio quello relativo al gruppo B in cui sono presenti, oltre ai due casi positivi, anche 10 soggetti che potremmo definire borderline. Questa osserva-



### Gruppo A



### Gruppo B

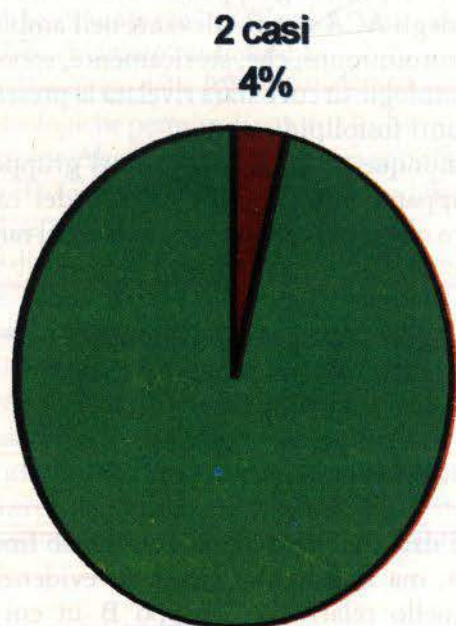


Fig. 2 – Positività nei due gruppi.

zione ci induce a concludere il nostro lavoro con un'ipotesi, che, ovviamente, andrà confermata con ulteriori studi, e cioè che gli ACA siano anticorpi fisiologicamente presenti, ma maggiormente espressi in patologie di natura autoimmune.

**Riassunto.** – È, ormai, un dato comunemente accettato che individui con anticorpi anti fosfolipidi in circolo sono più soggetti ad episodi ripetuti di trombosi venose o arteriose, aborti ricorrenti e trombocitopenia.

Gli Autori hanno confrontato due gruppi di pazienti per valutare se la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi fosse più elevata in soggetti affetti da tali patologie rispetto ad individui apparentemente sani.

**Summary.** – There is good evidence to show that some patients with antibodies to phospholipids are subject to repeated episodes of venous and arterial thrombosis, repeated fetal losses, and thrombocytopenia.

A comparison between patients with these diseases and normal subjects has been lead.

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Hughes G.R.V.: «The anticardiolipin syndrome». Clin. exp. Rheumatol., 3: 285-286, 1985;
- 2) Petri M.: «The clinical syndrome associated with antiphospholipid antibodies». Clin. Hematol. 19: 505-6, 1992;
- 3) Harris E.N., Gharavi A.E. e coll.: «Cross-reactivity of antiphospholipid antibodies». J. Clin. Lab. Immunol., 16: 1, 1985;
- 4) Barbui T., Cortellazzo S., Galli M., Finazzi G.: «L'anticoagulante tipo lupus». Haematologica 72 (special issue): 213, 1987;
- 5) Unander A.M. e coll.: «Anticardiolipin antibodies and complement in ninety-nine women with habitual abortion». Am. J. Obstet. Gynecol. 156: 114-9, 1987;
- 6) Harris E.N. e coll.: «Anti-phospholipid antibodies». Clinics in rheumatic diseases. Vol. 11, n. 3, december 1985;
- 7) Harris E.N., Hughes G.R.V.: «Standardising the anticardiolipin antibody test». The Lancet, Jan 31, 277, 1987;
- 8) Italian Registry of antiphospholipid antibodies (IR-APA). Thrombosis and thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome (idiopathic and secondary to SLE): first report from the Italian Registry. Haematologica, 78: 313-18, 1993;
- 9) Shibata S., Harpel P.C., Gharavi A., Rand J. and Fillit H.: «Autoantibodies to heparin from patients with antiphospholipid antibody syndrome inhibit formation of antithrombin III – thrombin complexes». Blood, vol. 83, 9: 2532-2540, May 1, 1994.



## LA COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCOPICA: NOSTRA ESPERIENZA

E. Retico

M. Nardi

C. Fabrizi

C. Ajello

### INTRODUZIONE

Abbiamo introdotto dal Marzo 1993, presso il Reparto Chirurgia Generale del Policlinico Militare di Roma, la colecistectomia videolaparoscopica come trattamento di routine della calcolosi della colecisti e della microlitiasi sintomatica.

Sono ormai trascorsi sei anni da quando il francese Mouiel ha eseguito nel 1987 la prima colecistectomia laparoscopica e, superato l'iniziale scetticismo, la maggior parte dei chirurghi ha accolto con entusiasmo questa metodica che riteniamo dovrà entrare a far parte del bagaglio tecnico di ogni chirurgo generale.

### MATERIALI E METODO

Dal Marzo 1993 abbiamo sottoposto 30 pazienti, 12 maschi e 18 femmine, di età compresa tra i 33 ed i 59 aa. (media 43.1) a colecistectomia laparoscopica. Di questi 27 (90%) erano affetti da calcolosi della colecisti sintomatica con storia clinica da più di un anno. Nei rimanenti 3 (10%) il reperto di litiasi colecistica è stato occasionale in seguito ad ecografia addominale eseguita per altra patologia. Tutti sono stati studiati con ecografia epatica e della V.B.P., Rx diretta addome, routine ematologica e sono stati ammessi al trattamento laparoscopico solamente dopo che erano state escluse tutte le controindicazioni elencate in tab. 1.

La durata media dell'intervento è stata di 80 min. nei pazienti in cui non è stata eseguita la colangiografia intraoperatoria, e di 115 min. con esecuzione della colangiografia. La degenza media post-operatoria è stata di 3 giorni.

*Tab. 1 – Controindicazioni relative alla colecistectomia laparoscopica*

- 1) Precedenti interventi chirurgici sull'alto addome
- 2) Obesità patologica (BW > 30% peso ideale)
- 3) Calcolosi della V.B.P.
- 4) Gravidanza (danni al feto da CO<sub>2</sub>)
- 5) Cardiopatia dilatativa

### NOTE DI TECNICA CHIRURGICA

Tra le varie tecniche, noi preferiamo posizionare il paziente in posizione litotomica dorsale, in quanto ciò permette all'operatore di utilizzare entrambe le mani, si trova idealmente ad operare sotto la colecisti e segue la classica via retrograda. Egli stesso controlla il bisturi elettrico. Dopo aver praticato una incisione di circa 1,5 cm sulla cicatrice ombelicale, si introduce l'ago di Verres per la produzione del pneumoperitoneo con CO<sub>2</sub> fino ad ottenere una pressione di 13-14 mmHg. Questa pressione viene mantenuta costante da un insufflatore automatico con allarme di pressione. Si introduce quindi il primo trocar da 10-12 mm (foto n. 1) nella breccia ombelicale attraverso il quale si inserisce la telecamera, avendo cura di sollevare la parete addominale con due pinze di Bernard. Ora, sotto il diretto controllo visivo si introducono i rimanenti tre trocar operatori secondo lo schema della fig. 1 e foto n. 2. Dopo l'esplorazione visiva della cavità addominale e la lisi di eventuali aderenze visceroparietali, la colecisti viene sospinta verso l'alto dall'apposito retrattore situato in fossa iliaca dx. L'operatore, dopo aver divaricato in alto il fegato con apposita sonda, afferra il corpo della colecisti per mettere in trazione l'infundibolo. Inizia quindi la



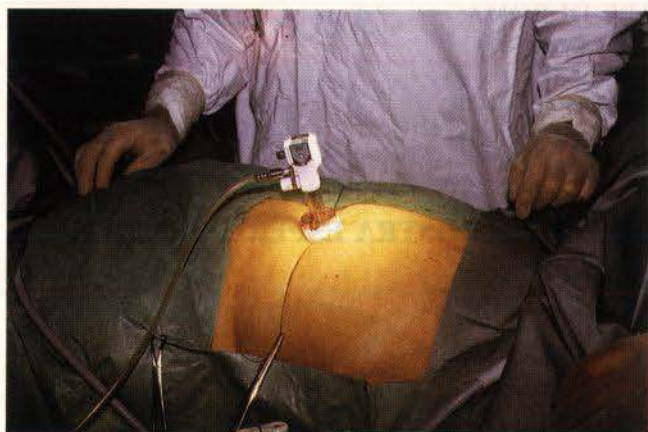


Foto 1 – Posizionamento di trocar di Hadson in sede sopraombelicale in paziente con ernia ombelicale.

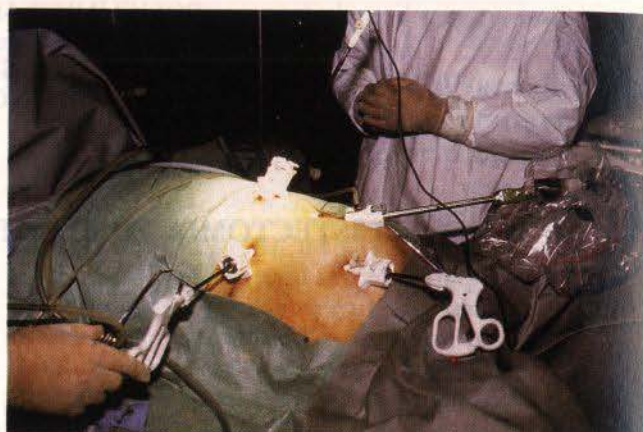


Foto 2 – Posizionamento ultimato dei quattro trocar operatori.

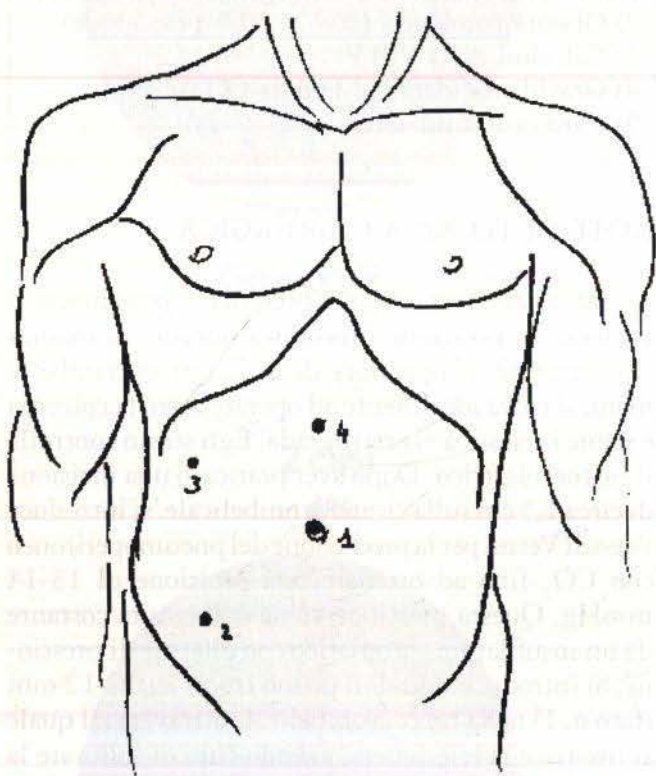


Fig. 1 – 1) Trocar con telecamera; 2) Retrattore per fondo; 3) Pinze da presa; 4) Elettrobisturi.

dissezione con l'uncino (crochet) per individuare ed isolare il dotto cistico.

Se si decide di effettuare la colangiografia intraoperatoria si pratica una piccola incisione alla base del cistico, si inserisce un apposito catetere per

iniettare il mezzo di contrasto, clampando con una pinza la breccia sul cistico (fig. 2). Se non si esegue la colangiografia intraoperatoria, il cistico una volta preparato per circa 1,5 cm viene sezionato tra clips metalliche. Generalmente l'isolamento dell'arteria cistica è più agevole da effettuare dopo aver isolato il cistico. A questo punto va posta particolare attenzione nell'evidenziare eventuali anomalie vascolari. Bisogna porre molta cautela nell'eseguire l'emostasi con il cauterio, in quanto si possono produrre piccoli danni alla parete della V.B.P. che rimanendo

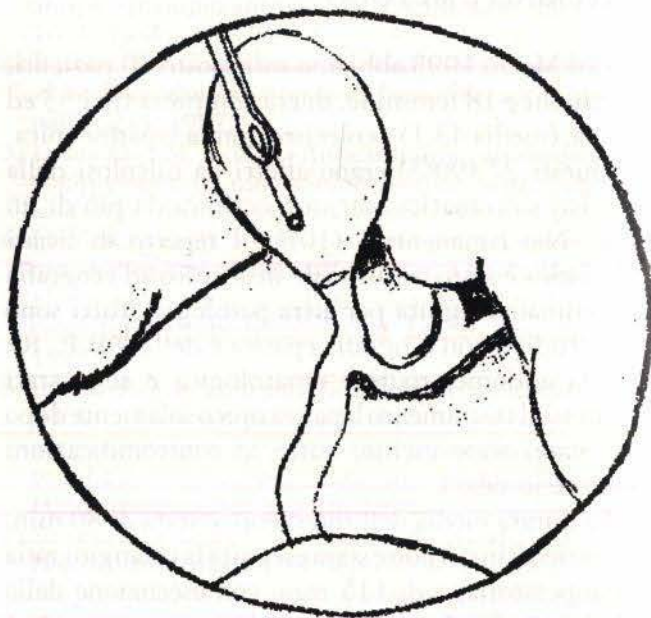


Fig. 2 – Introduzione del catetere per la colangiografia.





Foto 3 – Selezione del dotto cistico tra clips metalliche.

misconosciuti durante l'intervento possono determinare possibili stenosi. Una volta depeduncolizzata, la colecisti viene attratta verso l'alto e si procede allo scollamento dal letto epatico.

La colecisti viene afferrata con un estrattore per colecisti e fatta fuoriuscire dalla breccia ombelicale. Se le dimensioni del calcolo sono superiori ai due centimetri si può praticare un piccolo ampliamento della breccia chirurgica e/o eseguire la frantumazione del calcolo.

## RISULTATI

Di tutti i pazienti operati, in un solo caso (3,3%) abbiamo convertito l'intervento in laparotomia a causa di un notevole sanguinamento prodotto dallo scollamento della colecisti dal letto epatico in un paziente con colecistite cronica sclero-atrofica.

Non abbiamo registrato complicanze né legate alla metodica laparoscopia né di ordine generale, con una degenza media post-operatoria di 3 giorni.

## CONCLUSIONI

In accordo con la recente letteratura, riteniamo che il trattamento della calcolosi della colecisti debba oggi essere in prima istanza laparoscopico.

Le numerose controindicazioni inizialmente proposte si sono ora ridotte tanto che attualmente, secon-

do diversi autori (Gadacz, Talamini), la controindicazione è stabilita durante l'intervento a discrezione del chirurgo operatore e quindi della sua propria esperienza con tale metodica. Tuttavia noi riteniamo che alcune situazioni cliniche come la gravidanza, l'obesità patologica, i pregressi interventi sull'addome superiore, costituiscano una obiettiva difficoltà che può incidere negativamente sul buon esito dell'intervento. Il minor trauma chirurgico con riduzione del dolore post-operatorio, la precoce ripresa della motilità intestinale con possibilità di alimentare il paziente già in prima giornata, la ridotta degenza ospedaliera che oscilla dai 2 ai 4 giorni, con conseguente riduzione dei costi ed il beneficio estetico sono tutti i vantaggi che questa metodica presenta nei confronti della chirurgia convenzionale (tab. 2). Inoltre vogliamo sottolineare la possibilità che offre la fase diagnostica della laparoscopia soprattutto nella diagnosi differenziale in corso di patologie acute, con possibilità di eseguire incisioni mirate e di risparmiare inutili laparotomie ove si tratti di patologia infiammatoria (malattia pelvica infiammatoria, rottura di follicolo ovarico, adenomesenterite).

D'altronde il chirurgo "laparoscopista" deve essere anche un chirurgo "tradizionale" esperto in quanto deve essere in grado di convertire in ogni momento l'intervento laparoscopico in laparotomico il che non deve considerarsi come fallimento ma come scelta saggia per la salute del paziente di fronte a situazioni particolari.

Pertanto il paziente va sempre informato sulla possibilità di conversione dell'intervento.

In conclusione pensiamo che la chirurgia laparoscopica sia oggi una realtà con cui ogni chirurgo si deve confrontare e che gli interventi "minori" di questa chirurgia quali la colecistectomia, l'appendicectomia e l'annessiectomia, dovranno entrare a fare parte del bagaglio tecnico di ogni chirurgo generale, mentre rimarrà appannaggio solo di centri

Tab. 2 – Vantaggi della laparoscopia

- |   |                                  |
|---|----------------------------------|
| ↓ | Dolore post-operatorio           |
| ↓ | Complicanze parietali e generali |
| ↓ | Degenza                          |
| ↓ | Costi                            |
| ↑ | Beneficio estetico               |



super specializzati l'attuazione di interventi "maggiori".

**Riassunto.** — Gli Autori riportano la loro esperienza su 30 pazienti sottoposti a colecistectomia videolaparoscopica. I vantaggi offerti da tale metodica hanno suggerito l'impiego routinario di questa tecnica nel trattamento della calcolosi della colecisti.

**Résumé.** — Les Auteurs rapportent les résultats de leur expérience sur 30 patients traités avec cholecistectomie video-coelioscopique.

Les avantages offerts par cette technique ont leur suggéré l'usage habituel de cette technique pour le traitement de la lithiase de la choleciste.

**Summary.** — The Authors report their experience in 30 patients underwent to videolaparo cholecystectomy. The advantages of this kind of intervention suggest the routine employment in the treatment of gal bladder stones.

## BIBLIOGRAFIA

1) Frazee R.C., Thames T., Appoz M. et al.: «Laparoscopic cholecystectomy-a multi center study». J. Laparosc. Surg. 1: 28-31, 1991;

- 2) Gadacz T.R., Talamin M.A.: «Traditional versus laparoscopic cholecystectomy». Am. J. Surg. 161: 336-8, 1991;
- 3) Frazee R.C., Roberts J., Symmonds R. et al.: «What are the contraindications for laparoscopic cholecystectomy?». Am. J. Surg. 164: 491-5, 1992;
- 4) Cuschieri A., Dubois F., Mouiel J. et al.: «The European experience with laparoscopic cholecystectomy». Am. J. Surg. 161: 385-7, 1991;
- 5) Voyles C.R., Petro A.B., Meena A.L., Haick A.S., Foury A.M.: «A practical approach to laparoscopic cholecystectomy». Am. J. Surg. 161: 365-70, 1991;
- 6) McSherry C.K.: «Cholecystectomy: the gold standard». Am. J. Surg. 158: 174-8, 1989;
- 7) Ponssy J.L.: «Complications of laparoscopic cholecystectomy». Am. J. Surg. 161: 191-5, 1990;
- 8) Moossa A.R., Easter D.W., Van Sonnenberg E. et al.: «Laparoscopic injuries to the bile duct». Ann. Surg. 215: 203-8, 1992;
- 9) Peters J.H., Ellison E.G., Innes J.T. et al.: «Safety and efficacy of laparoscopic cholecystectomy». Ann. Surg. 213: 3-12, 1991;
- 10) Schirmer B.D., Dix J., Edge S.B. et al.: «Laparoscopic cholecystectomy in the obese patient». Ann. Surg. 216: 146-52, 1992;
- 11) Reddick E.J., Olsen D., Spaw A. et al.: «Safe performance of difficult laparoscopic cholecystectomy». Am. J. Surg. 161: 377-81, 1991;
- 12) Perissat J., Vitale G.C.: «Laparoscopic cholecystectomy: gateway to the future». Am. J. Surg. 161: 408, 1991;
- 13) Zucker K.A., Bailey R.W., Gadacz T.R. et al.: «Laparoscopic guided cholecystectomy». Am. J. Surg. 161: 36-44, 1991;
- 14) Barci G., Sackier J.M., Paz-Partlow M.: «Routine or selected intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy?». Am. J. Surg., 161: 355-60, 1991.

### **Il baco da seta**

In inglese il baco da seta è chiamato "silkworm". Letteralmente la parola significa "verme della seta".

C'è dunque in quell'espressione un'inesattezza che non ha tanto rilievo tassonomico quanto esistenziale.

Il baco infatti non è un verme ma un bruco. La differenza fra i due è incolmabile perché questo ha un destino di volo e quello no.

Il baco da seta non vola ma volerà perché avrà delle ali mentre il verme non volerà mai.

È giusto che il bruco abbia un destino di volo e il verme no? Forse non lo è, ma la Natura ha stabilito così. E la Natura, per fortuna, non ha oppositori; per fortuna, non ha giornalisti intriganti ed arroganti che contestino le sue scelte.

La Natura ha fissato un destino e basta.

È senza dubbio meglio il tremulo e fragile volo della farfalla che il monotono, polveroso strisciare del verme: e per "meglio" s'intende dire che ha un maggior contenuto di bellezza.

Il verme, dunque, poiché tale è e resta, non sa spiegarsi perché mai quel compagno tanto simile a lui, il bruco, abbia saputo farsi un paio d'ali e levarsi da terra.

E naturalmente grida all'ingiustizia.

**C. DE SANTIS**



## NOTIZIARIO DI ARTE E CULTURA

(a cura di D.M. MONACO)

### NEFERTARI, LUCE D'EGITTO

Roma – Palazzo Ruspoli – Fondazione Memmo  
Ottobre 1994 – Febbraio 1995

“Questa mostra sulla tomba di Nefertari è un omaggio al faraone che la commissionò, agli antichi artigiani che la costruirono, all'archeologo che la scoprì, ai conservatori che l'hanno salvata dal degrado e dalla distruzione e a tutti voi che manterrete viva la sua memoria per le future generazioni”.

Con queste passionante parole dell'egittologo Mahasti Afshar mi piace aprire il nostro discorso su questo evento estremamente interessante e senza dubbio piuttosto insolito rispetto alla tematica delle mostre d'arte e di artisti che siamo avvezzi ad ammirare nelle tante occasioni che si succedono.

Qui infatti non si celebra, in regolare sequenza, l'opera di uno o più artisti noti; non si ripercorre la storia di una o più esperienze artistiche da cui risalire ad altrettante esperienze di vita e di pensiero. In questo caso si parte da un personaggio, da una regina la cui maestà ci giunge da una profondità affascinante di millenni, attraverso la sua tomba monumentale, voluta dal marito faraone d'Egitto della XIX Dinastia, costruita e decorata prodigiosamente da artisti

che ci sono completamente e irrimediabilmente sconosciuti. Si parte dunque dall'opera d'arte così come ci è dato ammirarla nei suoi resti mirabilmente ricomposti perché l'emozione che tanto provoca in noi possa permetterci d'interpretare un momento di quella fascinosa e sconcertante cultura che appartenne all'antico Egitto.

Debbo spiegare perché ho usato il termine “sconcertante” e lo faccio subito. Sconcertante – al nostro occhio d'uomini d'oggi – per due motivi: primo, la sorprendente profondità multimillenaria di tale cultura, che trova ben poche analogie nel mondo intero; secondo, l'ossessiva tematica sepolcrale, che dominava gli artisti e i committenti, tesi fin dai primordi della propria attività a meditare sulla fine della propria esistenza terrena e sul miglior viatico per l'aldilà.

\* \* \*

La scoperta della tomba di Nefertari è, come si sarebbe detto in epoche meno castigate in fatto di orgoglio nazionale, “una gloria italiana”.

Quando nel 1904 ebbe la ventura di scoprire quella tomba, come scrive Mahasti Afshar, Ernesto Schiaparelli, direttore della Missione Archeologica Italiana in Egitto, si trovò davanti agli occhi le pitture murali più straordinarie che mai fossero venute alla luce nella Valle delle Regine. Lo stesso Schiaparelli affermò che quello fu il risultato più significativo ottenuto dalla Missione e lo comunicò entusiasta all'allora re Vittorio Emanuele III, mecenate degli scavi. Con l'aiuto dell'egittologo Francesco Ballerini e di Don Michele Pizzio, il sacerdote che accompagnava la Missione, Schiaparelli (di cui fra l'altro ricorre il centenario della nomina a Direttore del Museo Egizio di Torino) documentò i dipinti tombali con più di 130 negativi su lastre di vetro.



Fig. 1 – I Guardiani delle Porte del Regno di Osiri. Fotografia di Schiaparelli, 1904.



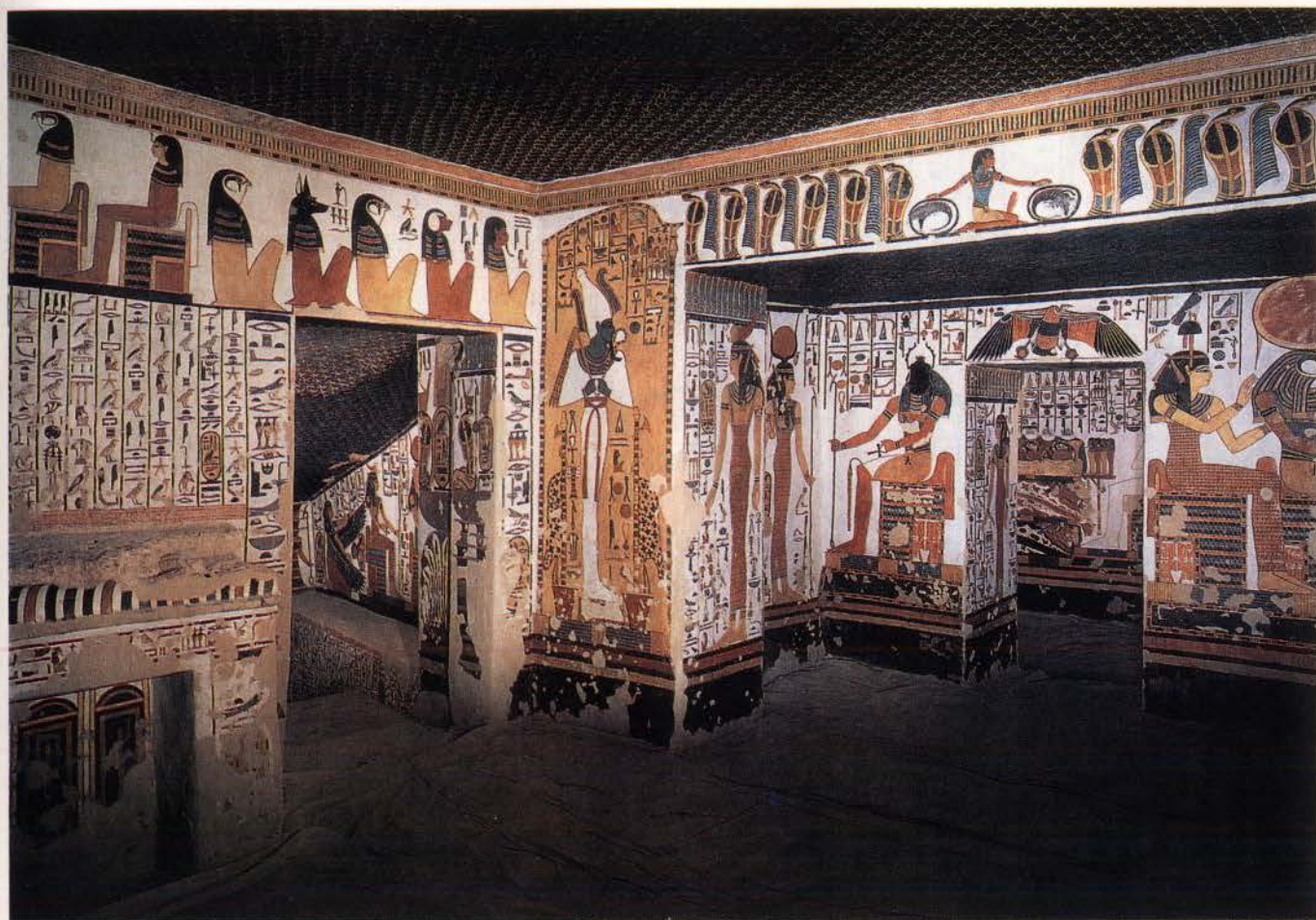


Fig. 2 – Parte superiore della tomba di Nefertari (anticamera e ingresso all'annesso), con la scala d'accesso alla sala del sarcofago.

Le fotografie di Schiaparelli costituiscono una testimonianza d'incomparabile valore storico-documentario e narrano il viaggio della regina nell'aldilà. Gli antichi Egizi credevano che tali dipinti sepolcrali fossero dotati di poteri magici, grazie ai quali la regina sarebbe riuscita a varcare le porte che conducono al regno eterno di Osiride.

Purtroppo le pitture, lungo i 3.200 anni trascorsi tra il momento in cui furono compiute e quello in cui furono scoperte, avevano subito molteplici insulti, sia dovuti a cause ambientali – principalmente infiltrazioni d'acqua e depositi di sale – sia a vandalismi anche risalenti ad epoca non molto lontana da quella della loro prima apparizione.

Le testimonianze fotografiche di Schiaparelli hanno costituito una vera base per l'opera di restauro e conservazione delle pitture svolta recentemente ed

egregiamente dall'équipe del "Getty Conservation Institute".

\* \* \*

Come ci ricorda Mahasti Afshar, Ramesse II il Grande, nipote di Ramesse I, fondatore della XIX Dinastia, faraone di tutto l'Egitto, ebbe almeno sei consorti principali (fra cui Meryetamon, figlia della stessa Nefertari) e numerose concubine e circa novanta figli in altrettanti anni di vita. Egli donò alle sue mogli e concubine abiti sontuosi, gioielli meravigliosi, profumi e ogni altra ricchezza: ma a nessuna diede tanto amore e potere quanto alla regina Nefertari, passione della sua giovinezza.

Come già aveva fatto suo padre Seti I, Ramesse



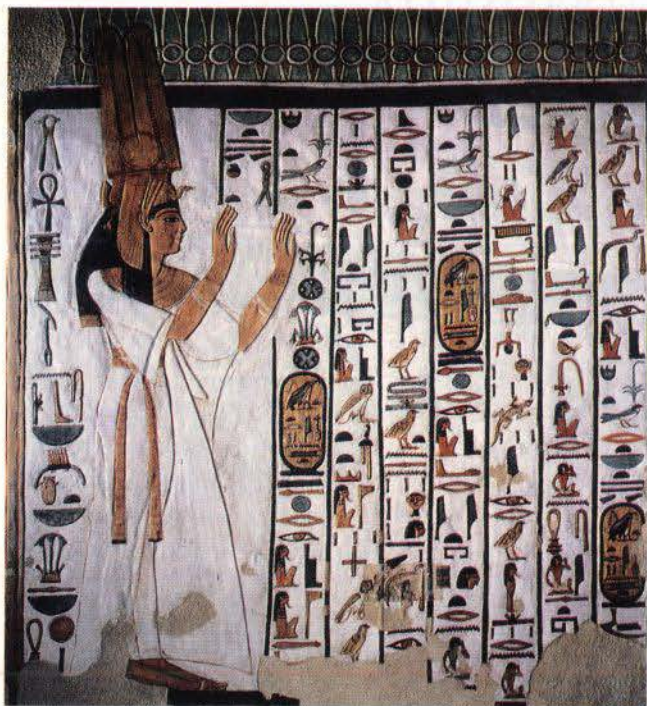


Fig. 3 – Tomba di Nefertari. Testo geroglifico dal capitolo 144 del "Libro dei Morti".

avviò alcune campagne di guerra di conquista: combatté contro gli Ittiti (coi quali stipulò poi un trattato di pace circa nel 1270 a.C. nel quale Nefertari stessa ebbe una parte, se fu ritrovata una lettera diplomatica di compiacimento per le relazioni divenute fraterne tra i due Paesi, da lei indirizzata a Pudukhepa, moglie del sovrano hittita Hattusilis); si spinse con successo fino in Siria, in Palestina, in Libia e, a sud, nella Nubia.

Ramesse II fu soprattutto un costruttore instancabile e lasciò la propria impronta in tutto il regno: costruì una splendida città di cui si parla con ammirazione in antichi testi; costruì quello che fu chiamato "Ramesseum", tempio maestoso nella Tebe occidentale, ai confini del deserto; la grandiosa Sala Ipostila di Karnak e, infine, il notissimo tempio scolpito nella roccia di Abu Simbel, dove i colossi raffigurano il faraone e il Dio Amon seduti, accanto alla dea Hathor e a Nefertari divinizzata.

Questa tomba di Nefertari è dunque una delle tante meraviglie concepite ed attuate da Ramesse II.

In essa la regina giaceva con il capo rivolto a oriente, cosicché, aprendo gli occhi, avrebbe visto il sole all'alba. Il dio Osiride la sorvegliava dai quattro



Fig. 4 – Tomba di Nefertari, pilastri nella sala del sarcofago. Nefertari con il dio dei morti Anubi, che presiede al rito dell'imbalsamazione.

punti cardinali del sepolcro.

Come già accennato, la tomba fu saccheggiata fin da tempi remoti e lo stesso sarcofago subì l'oltraggio di ignoti vandali. La mummia della regina non fu mai ritrovata.

Schiaparelli raccolse i pochi oggetti del corredo funerario che i saccheggiatori avevano lasciato.

Tra questi, conservati oggi in diversi musei tra cui il British Museum ed ora pazientemente e religiosamente raccolti per l'attuale mostra, ci è dato ammirare alcuni "ushabti", piccole statuette che, presa vita, avrebbero dovuto servire la regina nel mondo ultraterreno; un pomello di maiolica a forma di loto con un'iscrizione geroglifica dalla quale si desume un legame di parentela fra Nefertari e un'altra regina altrettanto famosa per la sua bellezza, Nefertiti (la voce "nefer" significherebbe bellezza splendente); un paio di sandali di fibra intrecciata, molto attuali col loro legame infradito, che ci danno quasi all'improvviso un'immagine vivissima della persona. Naturalmente nella tomba erano stati posti recipienti con ogni sorta di cibo, profumi, balsami, oggetti per il trucco, gioielli, sontuosi abiti e preziose suppellettili nell'intento di consentire alla regina, nell'aldilà,



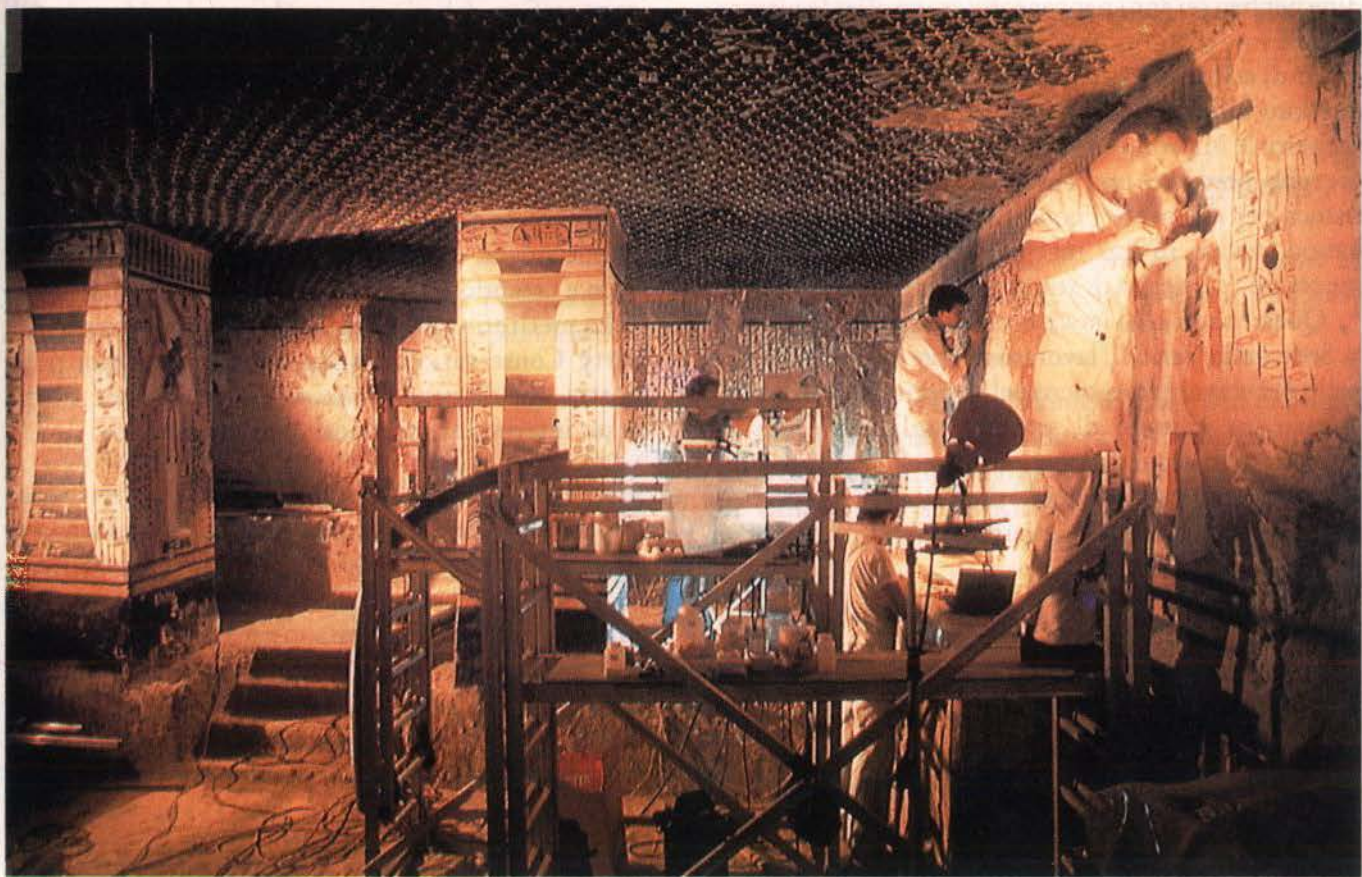


Fig. 5 – L'équipe del Getty Conservation Institute al lavoro nella tomba di Nefertari.

una vita il più possibile vicina a quella che conduceva in terra (ed altrettanto naturalmente il grosso fu sottratto nei numerosi saccheggi).

Una volta completata la mummificazione e terminate le cerimonie funebri, la regina doveva conquistarsi l'immortalità apprendendo i nomi segreti degli spiriti che stavano a guardia delle Porte del regno di Osiride. Le informazioni che le occorreavano erano appunto dipinte sulle pareti del sepolcro, nel testo del cosiddetto "Libro dei Morti" che costituisce il tema delle sorprendenti pitture che ora ci è dato osservare.

\* \* \*

Fin dall'epoca del ritrovamento da parte di Schiaparelli fu scoperto che la tomba, e le pitture murali in particolare, avevano subito nel tempo un notevole deterioramento.

Agli inizi degli anni '40 – riteniamo con l'infuria-

re della guerra che si avvicinava al suo territorio – il governo egiziano decise saggiamente di chiudere la tomba. Questo stallo si protrasse però fino al 1985 quando finalmente l'Egyptian Antiquities Organization e il Getty Conservation Institute strinsero un accordo per restaurare e conservare quanto rimaneva della tomba.

Un prodigioso lavoro durato sei anni consentì di bloccare il processo di deterioramento e quella preziosa eredità del passato poté così di nuovo apparire nel suo antico splendore. Con le parole di Mahasti Afshar possiamo affermare che "Nefertari poteva riprendere il suo cammino verso il Regno di Osiride e l'eternità".

Grazie ad un'équipe internazionale di conservatori, l'opera di quanti decorarono la tomba di Nefertari è stata riportata a nuovo, colmando la distanza di oltre trenta secoli che separa i due gruppi di artigiani.

La squadra di conservatori del Getty Conservation Institute, magnifici artigiani specializzati britannici, italiani ed egiziani, ha lavorato in sotterranea solitu-



dine per ben sei anni per consolidare e pulire le pitture murali in ogni minimo dettaglio. Essi hanno avuto modo di acquisire così una davvero buona conoscenza dei loro colleghi di tremila anni fa, se ne hanno scoperto le impronte dei pollici sui soffitti dove quelli avevano premuto una corda tesa intrisa di pittura bianca per delineare i contorni del cielo stellato; se hanno trovato in una nicchia una scritta che documenta una consegna di stucco a due gruppi di operai.

Questi operai del faraone, chiamati "Servitori della Sede della Verità", lavorarono con martello e scalpello per scavare il sepolcro nella roccia calcarea e poi, usando un impasto di argilla, paglia e gesso, ne intonacarono accuratamente la superficie. I disegnatori impregnarono i pennelli di ocre rossa e abbozzarono le scene rituali, ispirandosi al repertorio

iconografico del già citato "Libro dei Morti". Gli scultori, poi, guidati da correzioni fatte con un tratto nero, modellarono le figure a rilievo. Ne risultarono immagini la cui raffinatezza non trova uguali in tutte le tombe del Nuovo Regno. Giunti per ultimi, i pittori e i decoratori, con pennelli ed altri materiali di cui ci resta qualche documento, completarono la grande opera, applicando i pigmenti sull'intonaco secco e creando una vera e propria galleria d'arte.

La meritoria opera degli artigiani conservatori del Getty Conservation Institute è documentata nella mostra, che dispone di una sala da proiezione, anche da un'interessante sequenza cinematografica.

**Claudio De Santis**

## MEDICINA DEL LAVORO

DE ZOTTI R., LARESE F., MOLINARI S.: *L'alfa-amilasi come allergene professionale negli addetti alla panificazione*. La Medicina del Lavoro, 85-2, 1994.

Gli Autori hanno valutato, in 226 panettieri e pasticceri e in 88 allievi di una Scuola professionale per panificatori, le sensibilizzazioni ad allergeni comuni, frumento ed alfa-amilasi derivata da *Aspergillus Oryzae*.

17 soggetti professionalmente esposti ed un allievo della scuola panificatori hanno dimostrato Prick-test positivo per alfa-amilasi (7,5%).

Tra i sintomatici sul lavoro (42 casi), le percentuali di sensibilizzazione sono risultate pari al 42,9% (18 su 42) per il frumento, e al 28,6% (12 su 42) per l'alfa-amilasi. Tra i 17 casi prick-positivi per l'alfa-amilasi ben 16 erano sensibilizzati contemporaneamente al frumento e/o ad altri allergeni comuni.

Gli Aa. ammoniscono che questi dati confermano la necessità di considerare anche l'alfa-amilasi fra le cause di sensibilizzazione professionale per coloro che sono addetti alla panificazione.

L'enzima, dunque, va incluso tra le sostanze da testare nel sospetto di patologia professionale allergica tra i panificatori.

Gli Aa. comunque raccomandano particolare attenzione all'interpretazione delle risposte cutanee, specie se raffrontate a quelle da frumento.

Sono comunque necessari ulteriori studi al fine di identificare sorgenti di esposizioni oltreché le caratteristiche delle amilasi e il rapporto fra la sensibilizzazione ad esse e quella più comune al frumento.

Né va sottovalutata la frequenza di atopia fra i sintomatici, che ripropone, concludono gli Aa., l'importanza della prevenzione personale accanto a quella ambientale.

## NEUROLOGIA

COOK A.A.: *Neuropatia da manette fra i prigionieri di guerra U.S.A. durante l'operazione "Tempesta del Deserto"*, Military Medicine, 158, 4, 1993.

L'A. ricorda che la compressione ai polsi dei nervi periferici è una complicazione riconosciuta derivante da un eccesso di zelo nell'uso delle manette. La compressione della branca superficiale del nervo radiale contro l'estremità inferiore del radio è ciò che si verifica più frequentemente; può però anche verificarsi, più raramente, interessamento del nervo radiale ed ulnare. Essendo il ramo superficiale del radiale un nervo esclusivamente sensitivo, i disturbi che ne derivano sono delle parestesie dolorose nella zona dorso-laterale della mano. Può anche verificarsi debolezza muscolare nel caso di interessamento del nervo radiale ed ulnare. I disturbi sono di carattere transitorio e strettamente dipendenti dalla intensità e durata della costrizione dei polsi.

In 21 prigionieri di guerra U.S.A. la sintomatologia suddescritta si verificò in 4 soggetti, quindi nel 19%. I pazienti erano tutti aviatori che erano stati costretti a lanciarsi dall'aereo con il paracadute. I sintomi erano bilaterali, con intensità maggiore alla mano destra; in un solo caso con manifestazioni monolaterali esse erano localizzate a destra. Tutti e 4 i pazienti riferirono che un netto miglioramento della sintomatologia si era verificato, ed era continuato, quando non erano stati più ammanettati. Obiettivamente presentavano soltanto ipoestesia nella zona dorso-laterale della mano senza alterazioni motorie e con normale riflessia tendinea. Uno dei pazienti riferì che, poiché le manette venivano loro applicate in occasione di spostamenti, egli aveva notato che una flessione forzata delle mani sugli avrambracci all'atto dell'applicazione delle manette ed un successivo rilassamento consentivano una attenuazione o addirittura una mancata insorgenza delle parestesie lamentate. Ciò si spiega poiché la flessione forzata dei polsi provoca un aumento del diametro antero-posteriore dell'estremità inferiore dell'avambraccio, aumento che poi si risolve in una minore compressione dei nervi periferici dopo che le manette sono state applicate.

C. DE SANTIS



La prevenzione di questa neuropatia, che fortunatamente ha carattere transitorio e che raramente provoca alterazioni della motilità da interessamento dei nervi radiali ed ulnare, consiste nel limitare il più possibile, e ciò va fatto in sede di legislazione internazionale sul trattamento dei prigionieri di guerra, la durata e la forza di applicazione delle manette; anche una modifica della forma delle manette metalliche e cioè una loro forma meno cilindrica potrebbe costituire un efficace mezzo di prevenzione. Ai prigionieri americani venivano applicate spesso legature di fortuna con strisce di stoffa e le manette metalliche, quando disponibili, erano regolabili mediante chiusura dentata. Occorre appena ricordare che una diagnosi differenziale va fatta con le neuropatie periferiche da radicolopatia cervicale. Il trattamento consiste esclusivamente nella chinesiterapia e nella rieducazione funzionale.

D.M. MONACO

## PNEUMOLOGIA

LUISETTI M. (Istituto Malattie Respiratorie. Politecnico S. Matteo – Università di Pavia): *Corpo a corpo germe-antibiotico*, Il Giornale del Medico, 44, 1994.

L'A. coglie l'occasione del recente III° Congresso Internazionale "Highlights on Pneumology", tenutosi a Napoli, organizzato da A. Pezza e F. De Blasio della Cattedra di Malattie Respiratorie dell'Università "Federico II" e patrocinato dal Capitolo Italiano dell'American College of Chest Physicians" (pres. Dario Olivieri), per darci un quadro aggiornato della situazione in argomento.

Il Congresso ha preso in esame le situazioni infettive più comuni e, in un certo senso, tradizionali, come le varie polmoniti e le broncopneumopatie croniche ostruttive, quindi quelle "emergenti" tra cui le polmoniti nosocomiali, le infezioni dell'immunodepresso e del malato di AIDS, quelle batteriche e virali dell'età pediatrica.

Sempre più cruciale appare il ruolo, in terapia, dell'associazione tra antibiotici beta-lattamici e inibitori delle beta-lattamasi batteriche. "Haemophilus influenzae" e "Moraxella catarrhalis" sempre più spesso producono beta-lattamasi, rendendosi

responsabili di numerose esacerbazioni di broncopneumopatie croniche ostruttive.

Anche lo "Streptococcus pneumoniae" sta imparando a produrne, rendendo più minacciosa la sua polmonite lobare: ceppi che resistono alle penicilline e alla amoxicillina sono sempre più segnalati, benché, per fortuna, poco in Italia.

Ecco affacciarsi all'orizzonte terapeutico le cefalosporine di IV generazione, come il cefepime, che si caratterizza per una molto scarsa inattivazione da parte delle beta-lattamasi e per una rapida azione battericida.

L'A. sottolinea che il Congresso ha avuto il merito di approfondire i complessi rapporti tra agenti infettivi e meccanismi di difesa dell'organismo, sui quali in realtà solo in questi anni si sta riuscendo a far luce adeguata. Per fornire un esempio, l'A. cita come siano state passate in rassegna le capacità di "killing" da parte dei macrofagi alveolari e le possibilità di ripristinarle, ove compromesse, a mezzo degli interferon o della N-acetil-cisteina. Inoltre si è fatta più luce sulle relazioni tra rinofaringiti da virus ed esacerbazioni dell'asma bronchiale, scoprendo nell'infiammazione bronchiale l'azione di specifici recettori definiti "di adesione". Si è poi focalizzato l'interesse su alcune proteinasi batteriche, come l'elastasi di "Pseudomonas aeruginosa" che favorisce la colonizzazione di questo parassita nelle vie aeree degli affetti da fibrosi cistica.

In sostanza, nel tratto respiratorio inferiore si verifica un vero e proprio confronto, dice l'A., al quale partecipano anche il sistema immunitario umorale e cellulare oltre a molecole specifiche prodotte dai batteri, da una parte, e dalle cellule epiteliali, dall'altra.

Le strategie terapeutiche future, in conclusione, scaturiranno dalla puntuale comprensione di tutti questi complessi meccanismi che sola potrà consentire la soluzione dei problemi infettivologici ancora aperti.

C. DE SANTIS

## PSICOLOGIA

NUBER U.: *Depressione produttiva*. Rivista di Psicologia Contemporanea, n. 125, 1994.

Questo interessante articolo è la sintesi di alcuni lavori sperimentali relativi allo studio della depres-

sione che l'Autrice propone all'attenzione del lettore per chiarire il più possibile alcuni aspetti di questo sintomo, vissuto, temuto ed esorcizzato da una significativa percentuale della popolazione mondiale che ne è colpita. L'Autrice ha riportato in questo articolo le ricerche e gli studi che comprendono gli anni 1984-1992 dei seguenti Autori americani: Frankl, Gut, Hell e McGrath.

Il punto più qualificante ed esaltante dell'articolo è quello di considerare un altro tipo di depressione, cioè la "sana" o "produttiva". Naturalmente, è bene subito chiarire, che il modello di depressione "produttiva" o "sana", vale solo per coloro che non soffrono di una forma grave, ma di stati depressivi più o meno intensi legati alla vita di ogni giorno.

Nella letteratura classica infatti si distinguono tre tipi di depressione:

- somatogena;
- endogena-psicotica;
- reattiva-nevrotica.

Prima di proseguire nella descrizione dei tre tipi di depressione appare importante ed opportuno citare una frase del grande psicoanalista dell'anima, C.G. Jung: "La depressione è come una signora in nero. Quando appare non cacciarla, ma invitala alla tua tavola ed ascolta che cosa ha da dire". Lo psicoterapeuta Victor Emil Von Gebattel aggiunge: "Non è il caso di negare al sofferente la sua sofferenza. Al contrario: deve essere posta tutt'intorno a lui, come uno specchio del suo smarrimento nella corsa precipitosa della vita".

D'altra parte è bene ricordare che se si vuole impedire che una "sana" depressione si trasformi in depressione patologica, quindi in un crollo psichico totale, si deve accettare la reazione depressiva e mai respingerla.

La depressione somatogena, proseguendo la descrizione dei tre tipi di depressione, insorge come conseguenza di malattie fisiche o come effetto collaterale di terapie farmacologiche; il 10%, secondo stime attendibili, delle depressioni è riconducibile a cause somatiche.

La forma più grave è la depressione endogena-psichica, che colpisce il 20% dei depressi e si distingue in due sottoforme: unipolare con fasi soltanto depressive e bipolare, con alternanza di fasi depressive e maniacali.

La depressione reattivo-nevrotica rappresenta la forma più frequente, che copre il 70% dei casi.

Le cause delle depressioni non sono state del tutto chiarite, però la scienza è concorde nel ritenere che esse dipendono da una interazione di fattori biologici, psicologici e sociali.

Le cause delle depressioni endogene sono da ricercarsi nelle alterazioni biochimiche a livello cerebrale o endocrino, mentre quelle reattivo-nevrotiche sono da imputare a fattori sociali (sostegni relazionali insufficienti) o psicologici (traumi infantili, carenze affettive, senso di inferiorità, eccessiva timidezza, ecc.).

Studi recenti (Emmy Gurt, 1989) hanno cercato di andare al di là della distinzione classica delle tre forme depressive, per focalizzare anche alcuni stati depressivi che possono essere considerati "sani" o "produttivi". Questi stati hanno origine da un fallimento esistenziale o da una percezione soggettiva di perdita di senso. Pur essendo essi veri stati di sofferenza, tuttavia hanno in sé evidenti possibilità riparative e ricostruttive a patto che non si opponga resistenza, ricorrendo a diversivi e manovre di difesa. Gurt parla di "depressione produttiva" quando al termine di una fase depressiva si può dimostrare che c'è stato un processo di crescita, apprendimento e di maturazione; quando cioè si sono modificati i progetti di vita o riformulati più realisticamente (Mi sovviene a questo proposito d'un'ardita definizione di un Ufficiale che da molti anni collabora a questo "Giornale", il Generale De Santis, "il dolore è gloria"). Già nel 1939 Heinz Hartmann, il teorico post-freudiano della Psicologia dell'IO, affermava: "un individuo sano deve possedere la capacità di soffrire e di essere depressi". Gurt afferma che certe depressioni sono reazioni emotive normali, che aiutano l'individuo ad adattarsi ad una situazione mutata o a ritrovare il senso smarrito: "quando riconosciamo, spesso inconsciamente, che un importante sforzo fisico o psichico ha mancato il suo scopo e non riusciamo a capirne le cause, allora possiamo reagire con una forma di depressione". La reazione depressiva normale, produttiva e la grave depressione patologica rappresentano le due polarità di un continuum: che l'individuo reagisca nell'uno o nell'altro modo dipende dalle sue esperienze precedenti, dalla struttura della sua personalità, dalla sua percezione cognitiva e valutativa, dalle circostanze della sua vita attuale e dall'assetto biologico. Lo psicoterapeuta McGrath dice che un chiaro segno distintivo tra depressione normale e patologica è che nel primo caso la persona



umana mantiene la capacità di funzionare nella vita quotidiana: "le depressioni sane sono sentimenti realistici di dolore, lutto e delusione (talvolta accompagnati da sensi di colpa rabbia e angoscia), suscitate da esperienze negative come traumi, perdite, discriminazioni, abusi e maltrattamenti subiti nel passato. Chi soffre di una "sana" depressione è ancora in grado di funzionare seppure meno bene di altri momenti". Un esempio di perdita di senso è rappresentato dalla persona che perde il posto di lavoro: gli viene ridotto l'orario di lavoro o lo si obbliga al prepensionamento.

L'individuo a questo punto può sentirsi inutile e condannato ad una vita insensata, si ammala cioè di "perdita di senso".

La sua sofferenza (reazione depressiva sana) lo aiuta a rivedere il suo progetto di vita e a ristrutturare il suo campo cognitivo.

È un lavoro privato di interpretazione, comprensione e autocoscienza, che la persona deve fare su sé stesso, caso mai può servirsi dell'aiuto del disagio e riordinare la trama della sua esistenza.

C. GOGLIA

## SOMMARI DI RIVISTE MEDICO-MILITARI

a cura di D.M. Monaco

### INTERNAZIONALE

OPLITAI (A. VII, N. 2/1994): *Pansini A., Lo Re F., e coll.*: Emergenza neurochirurgica; *Meneghini F., Stellin L., Fano F.*: "S.O.S. Jolly" Sistema operativo semplificato di comunicazione di pronto impiego per il soccorso sanitario nelle calamità naturali e disastri tecnologici; *Turco F., Mariangeli F. e coll.*: Anestesia endovenosa totale in respiro spontaneo in condizioni estreme; *Polizzi F.*: La "Formazione continua" del medico in Europa; *Romano C., Esposito E., Romano A.*: L'analisi del DNA mitocondriale (MT DNA) nelle indagini della genetica forense; *Ragazzoni A.*: Inter Arma Caritas: la storia del Corpo Militare CRI; *Gunn S.W.A.*: Medicina e cultura - Medicina sciamanica tra gli indiani totemici del Nord America.

REVUE INTERNATIONALE DES SERVICES DE SANTE DES FORCES ARMEES (A. LXVII, N. 4-5-6/1994): *Nobbe F. (Germania)*: L'infezione da HIV e l'AIDS nel contesto militare; *Rienhoff O., Linnenweber F. (Germania)*: Uso della tecnologia dell'informazione nella medicina militare e nel materiale sanitario; *Kriebel J. (Germania)*: Problemi psichiatrici e psicologici durante le missioni dei caschi blu; *Fraips P.K. (Germania)*: I servizi sanitari multinazionali dell'UNTAC (United Nations Transitional Authority

in Cambodia) in Cambogia (Missione di mantenimento della pace delle Nazioni Unite 1992-93); *Gerngross H., Becker H.P. (Germania)*: Profilassi e terapia delle infezioni in pazienti con lesioni politraumatiche ed ustioni estese in condizioni campali durante operazioni militari; *Claeys L., Ktenidis L., Horsch S. (Belgio-Germania)*: Autotrasfusione intraoperatoria; *Cordero Gomez M.R., Gonzales Suarez M.A. e coll. (Spagna)*: Controllo microbiologico delle carni macinate e degli hamburger; *Cudennec Y.F., Le Reveille R. (Francia)*: Gli ospedali campali di fronte alla minaccia chimica; *Zhang Liping (Repubblica popolare cinese)*: Organizzazione e prestazione dell'assistenza preventiva nella Repubblica popolare cinese; *Vandermeulen R., Yrihy J. e coll. (Belgio)*: Operazione "Rinnovo della speranza" (Dicembre 1992-Agosto 1993): sostegno sanitario per l'azione del Belgio in Somalia; *Zajtchuk J.T., Gomez E.R., Poropatich R.K. (U.S.A.)*: La telemedicina: applicazioni in ospedale da campo in Somalia; *Hanson K. (U.S.A.)*: La medicina preventiva nell'operazione "Rinnovo della speranza" - Somalia; *Gursoy T.K., Aktan H.T., Yurtyeri A. (Turchia)*: Isolamento di specie di *Aeromonas* da fonti di approvvigionamenti di acqua delle Unità militari; *Hajji A., Smaoun A., Ben Boumechdi M. (Marocco)*: Esperienza del Servizio di Sanità marocchino nel corso del conflitto del Sahara.

## BELGIO

ANNALES MEDICINAE MILITARIS BELGICAE (V. 8, N. 2/1994): *Dubois P.*: Scienze e filosofia; *Ceustes W., Michel C. e coll.*: Codificazione semi-automatizzata delle diagnosi e delle procedure mediche mediante combinazione dell'IC D-9-CM con strumenti di computerizzazione linguistica; *Lemmens M., Frankar G. e coll.*: Evoluzione del consumo di bevande alcoliche nell'ambito delle Forze Armate del Belgio; *Van Hoof R.*: Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI), scompenso ed infarto del miocardio; *Faverly D.*: Modalità pratiche ed implicazioni terapeutiche della ricerca del cancro mammario: stato attuale in Belgio; *Vertriest R., Sleetx J.P.*: Esperienza specialistica in Otorino: l'otite media; l'otosclerosi; il colesteatoma; *Francois R., Bellens A., Dubois P.*: Etica della psichiatria e della medicina militare ed etica in generale; *Evrard E.*: Le origini del Corpo delle truppe del Servizio Sanitario; *Lison D.*: Studio del ruolo del cobalto nella patogenesi della malattia da metalli duri.

## INGHILTERRA

JOURNAL OF THE ROYAL ARMY MEDICAL CORPS (V. 140, N. 3/1994): *Cooper G.J., Ryan J.M., Galbraith K.A.*: Il trattamento chirurgico in guerra delle ferite penetranti contaminati con aggressivi chimici; *Miller J.H., Byers M. e coll.*: Malaria da "Plasmodium Falciparum" importata in truppe britanniche di ritorno dal Kenia; *Drusdale S.F.*: Conoscenza del sistema di denuncia delle malattie infettive tra gli ufficiali medici militari e civili; *Corner N.B., Smith R.E.*: La diatermia chirurgica non è adatta per la saldatura del tessuto vascolare; *Saric V., Atias-Nikolov V. e coll.*: La dottrina della medicina di guerra della NATO applicata nella Bosnia-Herzegovina; *Andrew D.R., Beasley N.J.P., MacPherson D.S.*: Si fa tuttora abuso dell'aortografia nell'ischemia degli arti inferiori? *Andrew D.R., Vive J.U., McPherson D.S.*: Il premio diagnostico Bayer alla Sezione dei Servizi congiunti della Società Reale di Medicina. Resoconto di un caso: Resezione coronata da successo di un aneurisma arterioso massivo del fegato; *Panov T.A., Kjossev K.T., Losanoff J.E.*: Resoconto di un caso: Mionecrosi streptococcica pericolosa per la vita come complicazione della chiusura per prima intenzione

della ferita da escissione di un seno pilonidale; *Adnrew D.R., Williamson K.M.*: Complicazioni rare del diverticolo di Meckel e rassegna della letteratura; *Vassallo D.J.*: Il movimento internazionale della Corce e della Mezzaluna Rossa e le lezioni dalla sua esperienza in chirurgia di guerra; *Savona-Ventura C.*: Scoppio di una epidemia di febbre cerebro-spinale in una base navale britannica del Mediterraneo nel 19° secolo.

## MESSICO

REVISTA DE SANIDAD MILITAR (V. 48, N. 3/1994): *Porro Novo N., Peraza Cabrerias L., Castells Avello R.*: L'occlusione acuta dell'intestino tenue da briglie o aderenze. Studio in due ospedali; *Soto Granados M., Cruz Ojeda S., Ramos Coronel J.C.*: La chirurgia laparoscopica all'Ospedale Militare Regionale di Chilpancingo, Guerrero. Resoconto su 40 casi; *Villarreal Guzman R., Alvarado Monter M., Perez Casados F.*: L'anestesia nell'intervento di plastica del setto nasale; *Manjarrez Hernandez T., Baptista Rosas R.C., Bayardo Solorzano H.V.*: Il trauma addominale chiuso. Rassegna su 53 casi osservati all'Ospedale Militare Centrale.

## OLANDA

NEDERLANDS MILITAIR GENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT (V. 47, N. 3/1994): *de Lange J.*: Esperienze del Servizio Sanitario della Marina in Cambogia, 1992-93; *van Marion W.F.*: Il Servizio Sanitario della Marina e le operazioni del tempo di pace; *Wilmsen P.J.M.*: Lo scenario operativo delle operazioni delle Nazioni Unite; *Tendeloo C.H.*: L'azione medica militare in Cambogia; *Blom R.W.*: L'igiene campale: una necessità tuttora attuale; *Veltink R.L.*: L'assistenza sanitaria a livello di compagnia; *Ketting M.R.*: L'assistenza sanitaria umanitaria; *Hopperus Buma A.P.C.C.*: La ricerca sanitaria militare durante le operazioni in Cambogia; *Westbroek J.D.*: Il posto di medicazione della Marina Olandese in Cambogia; *Kuyl E.J.W.*: L'assistenza odontoiatrica militare in Cambogia; *Fransen M.*: Aspetti logistici sanitari della missione in Cambogia; *Houtman D.*: Alcune conclusioni tratte dall'operazione per le Nazioni Unite.



## REPUBBLICA FEDERALE TEDESCA

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 38, N. 5/1994): *Eger T.*: Il lichen planus orale ed analoghe malattie della mucosa orale - sguardo d'insieme; *Schenck K., Wermter R.*: Unità mobili per analisi; *Kupp M., Fallen H. e coll.*: Anomalie congenite delle coronarie. Due casi; *Flesche C.W.*: Tatuaggio nei marinai. Mito o realtà? Ricerca sull'abitudine al tatuaggio dell'equipaggio d'una nave; *Erpenbach K., Schulz O., Hendrix H.*: Miglioramenti dello screening e della terapia dei Condilomi acuminati anogenitali col test dell'acido acetico al 5%.

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 38, N. 6/1994): *Bergheim M., Berkel H.*: Sintesi delle principali questioni patofisiologiche relative alla rianimazione. I parte: la terapia elettrolitica nella rianimazione della fibrillazione ventricolare secondo le raccomandazioni della American Heart Association (AHA) e dell'European Resuscitation Council (ERC); *Sparwasser C., Cimniak U. e coll.*: Necessità di un piano diagnostico per gradi teso alla scoperta di una microematuria asintomatica di giovani uomini; *Müller M.*: Popolazioni leucocitarie e linfocitarie nel sangue periferico di pazienti con tumore maligno del testicolo prima, durante e dopo chemioterapia; *Berwanger C., Göller T.*: Meningioma cutaneo - un reperto raro nella diagnosi differenziale dei tumori cutanei benigni; *Grohmann J., Von Rosen L.*: Malaria tropicale in un aspirante ufficiale straniero.

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT (V. 38, N. 7/1994): *Becker H.P., Steinmann R. e coll.*: Osservazioni con materiali riassorbibili nella chirurgia degli arti. Intervallo fra l'auspicio ottimale e l'indicazione certa; *Kolbus F., Leist D.*: Trattamento di ferita a cielo aperto dopo operazione di fistola coccale. Raffronto fra trattamento tradizionale della ferita, adattata alla fase, e uso di materiali di bendaggio moderni, per esempio i bendaggi poliuretani; *Wieler H.*: Parametri anormali di funzione tiroidea in pazienti eutiroidei; *Diekstall P., Grunert S., Raubut F.*: La diagnosi precoce del morbo di Bechterew - una sfida alla riduzione al minimo dei danni postumi.

## ROMANIA

REVISTA DE MEDICINA MILITARA (N. 1/1994): *Ciochinaru M.*: Alcuni aspetti della profilassi e del trattamento della sindrome emetica provocata dalla terapia antitumorale; *Andritoiu Al., Zeana C., Andritoiu G.*: Modificazioni elettrocardiografiche ed ecografiche nei pazienti con infarto miocardico acuto trattati con streptochinasi; *Carstocea B., Burcea M. e coll.*: Un'esperienza di 12 anni nel trattamento della retinopatia diabetica; *Vieru T.*: Aspetti clinici e terapeutici nelle complicazioni oculari del diabete mellito; *Apostol S.*: Modificazioni del senso cromatico nei pazienti diabetici; *Medele E.*: Considerazioni sull'operazione di cataratta con impianto di lente endoculare nei pazienti diabetici; *Berbecar Gh., Bratila P.*: La mastopatia carcinomatosa acuta, una emergenza ginecologica; *Iliescu A., Perlea P., Trifan O.C.*: Considerazioni sul trattamento endo-odontico mediante ultrasuoni; *Malita C., Iliescu A.*: Procedure di agopuntura usate nel trattamento delle sindromi dolorose; *Malita C.*: La malattia parodontale nella filosofia della medicina cinese tradizionale; *Ciuchi V.*: Medicamenti e trattamenti chirurgici attualmente usati nelle suppurazioni auricolari; *Diaconescu M.*: Alcuni aspetti dell'attività clinica e medico-militare svolta dal Generale medico Prof. Zaccaria Petrescu.

## SPAGNA

MEDICINA MILITAR (V. 50, N. 1/1994): *Hernandez Nunez A., Romero Barbero J.L., Perez de Oteyza C.*: Influenza della stasi venosa e del sesso sul sistema fibrinolitico; *Granell Font J., Julvez Ballespin J. e coll.*: La velocità dell'onda del polso arterioso come indicatore della distensibilità delle arterie; *Martinez Quinones J.V., Lopez-Rubio Troncoso J.L. e coll.*: Il posizionamento del paziente chirurgico sul tavolo operatorio; *Martinez Ruiz M., Llobel Segui M. e coll.*: Il morbo di Still nell'adulto; *Gonzalez Perez L.M.*: Ruolo della dieta nell'epidemiologia del cancro della bocca; *Herranz Martinez R.*: Trattamento dietetico e non farmacologico dell'ipertensione arteriosa; *Sanchez-Galindo Lopez-Linares M., Zarco Villarosa D. e coll.*: Approssimazione allo stato attuale della degenerazione maculare associata all'età; *Martinez Perez E., Martinez Piedrola E.J.*: La tubercolosi nell'ultima decade del secolo. Invito alla riflessione; *Menendez Martinez M.A.*,

*Perez de Osteyza S., Pastor Gomez J.M.*: Storia naturale dell'infezione da HIV e sistemi di classificazione; *Valer Algarabell J.J., Cabezudo San Jose L.R.*: Il trattamento chirurgico della litiasi reno-uretrale. Stato attuale; *Aznar Aznar A., Saucedo Lopez F. e coll.*: Il feocromocitoma come causa di ipertensione nell'infanzia. Relazione su un caso; *Moratinos Palomero P., Esteban Hernandez J. e coll.*: Il morbo di Ollier: Relazione di un caso e rassegna della letteratura; *Areta Aznar J., Gonzalez Lopez A.*: Revisione dello stato attuale della profilassi antipoliomielitica; *Cique Moya A.*: Programma di applicazione del sistema di analisi dei rischi e di controllo dei punti critici nelle installazioni di cucina della Caserma "General Mola" di Aizoaín (Navarra); *Azofra J., Canton J.J. e coll.*: HIV/AIDS e personale di volo; *Herrero Albinana D., Alsina Alvarez:* Le Sanità Militari europee nell'Alleanza Atlantica; *Hernandez Abadia de Barbarà:* La Sanità in una Unità di Operazioni Speciali; *Llaquet Baldellou L.*: Riflessione sommaria sui contenuti psichiatrici delle "norme per la determinazione dell'attitudine psico-fisica per il servizio militare"; *del Campo Sanchez A.*: La direzione degli Ospedali Militari.

## U.S.A.

MILITARY MEDICINE (V. 158, N. 12/1993): *Dougherty P.J.*: Amputazioni del tempo di guerra; *Radonic V., Aras N., Pavic A.*: Organizzazione e funzionamento della stazione chirurgica in prima linea a Rama in Bosnia-Herzegovina; *Miller T.W., Veltkamp L.J.*: Violenza in famiglia: indicatori clinici nel personale militare durante e dopo il servizio; *Leavitt Weinstein M.*: Un protocollo per la caviglia nelle distorsioni di secondo grado di tale articolazione; *Blood C.G., Anderson M.E., Gauker E.D.*: Percentuali di incidenti tra le Forze Navali a terra; *Kalman S.H., Eriksson L.I. e coll.*: Anestesia con Etere dietilico azeotropo dell'Alotano in condizioni primitive: linee di guida per il blocco neuromuscolare mediante Vecuronio; *Salter C.A., Crowley J.S., Allan L.W.*: Lesioni correlate allo stato di sonno nell'Esercito USA nel periodo 1984-1991; *Hennessey J.V., Markert R.J., Barnes H.V.*: Operazione "Scudo e tempesta nel Deserto": Influenza sulla preparazione in medicina interna degli Ufficiali e della truppa; *Schenker E., Mor-Yosef S.*: Lo stato di ansia durante la guerra del Golfo può aver causato parti prematuri?; *Halow K.D., Fort E.G. e coll.*: Trat-

tamento chirurgico dell'iperparatiroidismo in un Centro medico della Forza Aerea; *Georgitis W.J., McDermott M.T., Kidd G.S.*: Un carico di Iodio da tavolette per la purificazione dell'acqua può alterare la funzione tiroidea nell'uomo?; *Arieli R., Lehrer C., Gavriely N.*: L'ipotermia prolunga la sopravvivenza in una atmosfera confinata; *Yetiser S., Ustun T.*: I traumi auricolari da urti con fenomeni di scoppio, le perforazioni della membrana del timpano ed i loro effetti sul livello di percezione acustica: una messa a punto sull'esperienza militare a Smirne; *Breitenbach R.A., Swisher P.K. e coll.*: Il riflesso dello starnuto da stimolo luminoso come fattore di rischio per i piloti di combattimento; *Henderson J.M., Hunter S.C., Berry W.J.*: La biomeccanica del ginocchio durante l'atterraggio dei paracadutisti; *Cloutier M.G.*: L'assistenza medica dietro le linee nemiche: un esame storico degli Ospedali clandestini; *Gonzalves P.E., Hardin J.J.*: Cure coordinate con dimissione precoce delle pazienti in puerperio all'Ospedale di comunità dell'Esercito di Irwin; *Jennings B.M.*: Implicazioni infermieristiche del programma coordinato di assistenza del Dipartimento della Difesa; *Jennings B.M.*: L'ambiente di prestazione dell'assistenza: argomenti e domande per il personale infermieristico.

MILITARY MEDICINE (V. 159, N. 1/1994): *Amstutz R.D., Shulman J.D.*: Esigenze percepite per una educazione dentaria continua nel sistema di assistenza odontoiatrica dell'Esercito; *Shulman J.D., Williams T.R. e coll.*: Un paragone della classificazione di idoneità dentaria mediante l'applicazione di criteri diversi per l'attribuzione della categoria 3; *Hasbargen J.A., Culclasure T.F.*: Conferma della qualifica di Sergente del Servizio Sanitario delle Forze Speciali (18 Delta); *Marcussen B.L., NewComb R.D.*: Prevalenza della cecità prevenibile in una clinica ambulatoriale dell'Amministrazione dei Veterani; *Dettori J.R., Pearson B.D., Basmania C.J.*: Parte I: Effetto immediato nelle distorsioni laterali acute (studio clinico randomizzato); *Dettori J.R., Basmania C.J.*: La mobilitazione precoce della caviglia. Parte II: Risultati a distanza di un anno nelle distorsioni laterali acute (studio clinico randomizzato); *Woodruff S.I., Conway T.L.*: La sorveglianza sanitaria nella Marina U.S.; Parte I: adattabilità di un sistema delineato per la promozione della salute; *Woodruff S.I., Conway T.L.*: La sorveglianza sanitaria nella Marina U.S.; Parte II: Risposte ad una direttiva generale per la promozione



della salute; *Orvieto R., Rand N. e coll.*: La lombalgia e l'indice di massa corporea; *Withers B.G., Erickson R.L. e coll.*: La prevenzione delle malattie e delle lesioni non da combattimento nelle Grandi Unità dispiegate; *Rosen L.N., WSeethuis D.J., Teitelbaum J.M.*: Modelli di adattamento fra le mogli di personale dell'Esercito durante le operazioni "Scudo del Deserto" e "Tempesta del Deserto"; *Sparr L.F., Ruud D.H. e coll.*: Effetto della rotazione dei medici sulla soddisfazione dei ricoverati e sulla atmosfera di corsia in ospedali per insegnamento: risultati preliminari; *Lesho E.P.*: Consumo delle scorte e sorveglianza sanitaria durante una esercitazione di addestramento nel Sud-Est Asiatico; *Carter B.S.*: Problemi etici per i medici appartenenti ad Unità dispiegate per l'operazione "Tempesta del Deserto"; *Wright D.A., Knapik J.J. e coll.*: Idoneità fisica e fattori di rischio per le malattie cardiovascolari negli Ufficiali anziani (militari); *Nice D.S., Hilton S., Malone T.A.*: Percezioni del personale sanitario della riserva della Marina U.S. richiamato per l'operazione "Tempesta del Deserto"; *Abramson D.J.*: Le innovazioni chirurgiche e sanitarie: brevetti e commercializzazione; *Sheridan M.F., Zieske L.A.*: Escissione mediante Laser KTP di un carcinoma a cellule squamose del palato molle: resoconto di un caso; *Wiedeman J.E.*: Le lesioni da proiettili di granata: gestione dei pazienti nelle condizioni di un Ospedale da Campo.

MILITARY MEDICINE (V. 159, N. 2/1994): *Salive M.E.*: Valutazione fisica dei piloti anziani: evidenza, linea di condotta e direzioni per il futuro; *Tighe S.Q.M., Rudland S.V.*: L'anestesia nell'Iraq del Nord: rassegna da un ospedale da campo; *Morey A.F., Britton B. e coll.*: L'attività proliferativa come integrazione della diagnosi di adenocarcinoma prostatico; *Sved L.*: Intercambiabilità dei Servizi Sanitari delle Forze di coalizione: l'esperienza dell'Ospedale Militare Ungherese nella guerra del Golfo Persico; *Korenyi-Both A.L.*: Resoconto del sostegno fornito dal servizio sanitario militare dell'Ungheria (Ex dominion sovietico); *Steinbaum S.S., Cucinell S., Hathaway T.K.*: Effetti del crioprecipitato sulla guarigione delle ferite croniche; *Gouge S.F., Daniels D.J., Smith C.E.*: Riacutizzazione dell'asma dopo Piridossima durante

l'operazione "Tempesta del deserto"; *Lee S., Raker T., Chisick M.C.*: Fattori psicosociali che influenzano l'astensione dal vizio del fumo nei soggetti nella fascia di età dei 10 anni appartenenti a famiglie di militari; *Woodhead A.B., III, Moynihan M.E.W.*: Effetto della scuola per aspiranti Ufficiali dell'Aeronautica sulla idoneità aerobica ed anaerobica; *King N., Roberts D.E. e coll.*: L'alimentazione in condizioni campali durante la stagione fredda - Rassegna; *Callahan C.W., Jr., Fitz Simmons S.C., Schidlow D.V.*: Punti di assistenza sanitaria per gli appartenenti a famiglie di militari affetti da fibrosi cistica; *Patterson H.S., Woolley T.W., Lednar W.M.*: Fattori di rischio per le vesciche dei piedi in un campione di appartenenti al Corpo di addestramento per Ufficiali di complemento durante un campo estivo; *Shulman J.D., Williams T.R., Lalumandier J.A.*: Esigenza e tempo di trattamento per i soldati di classe II di idoneità per cause dentarie; *Mehlum L.*: Soggetti maschi giovani che hanno tentato il suicidio, 20 anni dopo: il tasso di mortalità per suicidio; *Williams H., Blue B., Langlois P.F.*: Le visite domiciliari da parte delle Nurses militari per seguire i pazienti di malattie mediche cronicamente ammalati riducono le riammissioni in Ospedali? *Rupp R.E., Schudlower M.*: Demografia dei bambini ed adolescenti appartenenti a famiglie di militari: avvicinamento progettato della popolazione di pazienti; *Haske T.*: Un semplice apparecchio di aspirazione per l'evacuazione aerosanitaria; *Lillibridge S.R., Conrad K. e coll.*: Migrazione in massa della popolazione di Haiti: servizio di sostegno sanitario uniformato, maggio 1992; *Petre A.M.*: L'uso dell'anestesia epidurale nel travaglio di parto negli Ospedali della Marina: una rassegna medica; *Reynolds W.R., Brinkmann J.D. e coll.*: La colangioepatite orientale; *Gardner J.W., Kark J.A.*: Una rabdomiolisi letale presentatasi come lieve colpo di calore durante l'addestramento militare; *Weiss W.M., Egan M.C., Amundson D.E.*: L'epiplevectomia traumatica: una lesione cui si può sopravvivere; *Deshmukh N., Horbowy R.*: Un paraganglioma del nervo vago simulante un tumore del corpo carotideo; *Platoni K.T.*: La ricerca di una guida etica nella medicina militare; *Wallace D.*: La destinazione all'Ovest, l'A.I.D.S. e la Marina.



### CONGRESSI

#### **XXX CONGRESSO INTERNAZIONALE DI MEDICINA MILITARE Augsburg (Germania), 5-11 Giugno 1994**

*Relazione del Tenente Gen. C.S.A. Prof. Pasquale COLLARILE*

Si sono svolti ad Augsburg i lavori del XXX Congresso Internazionale di Medicina Militare sviluppatosi sui seguenti temi scientifici:

- infezioni da HIV e AIDS;
- telemedicina;
- aspetti sanitari delle missioni delle Nazioni Unite;
- politraumatismi;
- comunicazioni libere.

La delegazione italiana, guidata dal Direttore Generale della Sanità Militare, Ten. Gen. CSA Prof. Pasquale COLLARILE, era composta dai seguenti ufficiali: Amm.isp. Sergio FONTANESI, capo dell'Ispettorato di Sanità MM, Magg. Gen.me. Sebastiano LICCIARDELLO, in rappresentanza del Capo del Corpo di Sanità dell'Esercito, il Magg. Gen. CSA Raffaele D'AMELIO, il Dirig. sup. medico della Polizia di Stato Giuseppe MANTINEO, il Primo dirig. medico della Polizia di Stato Giuseppe CUSUMANO, il Col.me. Domenico RIBATTI, Direttore di sanità del Comando



Cerimonia inaugurale.

Generale dell'Arma dei Carabinieri, il T. Col. me. Eugenio CENANI, il T. Col. CSA Paolo Maria MATRICARDI, il T. Col. me. Mario PERAGALLO, il CC (MD) Gerardo ANASTASIO, il Magg. CSA Marco LUCERTINI, il Cap. CSA Roberto BISELLI, il Cap. CSA Francesco CAPONIGRO, il Cap. CSA Stefano DE PORZI, il Cap. CSA Alfredo FRANCO, il Cap. me. Andrea BENVENUTI, il Ten. Vasc. (MD) Alberto FIORITO ed il Ten. Vasc. (MD) Alvaro MANAGÒ.

**M. LUCERTINI:**

Transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) as an audiological screening test for adults;

**P.M. MATRICARDI:**

Identifying strategies for prevention of respiratory allergy in military aircraft pilots;

**A. FRANCO:**

Selective IgA deficiency in applicants for pilot prevalence and serological features;

**F. CAPONIGRO:**

Aeromedical decision making and neoplasm;

**R. BISELLI:**

The kidney in rats chronically exposed to hypobaric hypoxia: a functional, morphological and morphometric study;

**M. PERAGALLO:**

Malaria among the Italian military in Somalia and Mozambique during 1993;

**S. DE PORZI:**

Detection of urinary catabolites of psychoactive substances in injured patients; early diagnosis of alcohol abuse through the evaluation of MMPI profile and clinical investigations;

**A. FIORITO:**

Indications of the use of hyperbaric oxygen in a military medical emergency field;



A. MANAGÒ:

Radioimmunoguided surgery of colo rectal cancer using anti-CEA monoclonal antibodies fragments radiolabelled with I125.

Tutte queste comunicazioni sono state apprezzate ed ampiamente discusse dalla qualificata audience internazionale presente.

Presidente del Congresso è stato il Gen. Isp. G. DESCH, Capo della Sanità Militare interforze della Repubblica tedesca, mentre il Col. F. MEISSNER ha svolto le funzioni di segretario.

Per quanto riguarda la sessione sull'AIDS e sull'infezione da HIV, dopo un'introduzione del Col. N. BOSWELL, deputy chief della Division of Retrovirology del Walter Reed Army Institute of Research, relativa all'illustrazione del programma di lotta all'infezione da HIV delle Forze Armate USA e sui primati raggiunti in tale settore dalla ricerca militare, sono state illustrate da vari oratori, appartenenti a diversi Paesi, le differenti "policies" riguardo all'obbligatorietà o meno dello screening per infezione da HIV. Un allarme particolare scaturisce dal rischio di infezione collegato alle missioni internazionali, sotto egida delle Nazioni Unite, in Paesi ad elevata endemia dell'infezione, quali i Paesi africani in via di sviluppo.

Nelle giornate di mercoledì 8 e giovedì 9 si sono tenute due riunioni, organizzate da ricercatori USA, sul tema "HIV/AIDS in military populations", che hanno fatto seguito ad analoghe riunioni organizzate a giugno 1993, nel corso del Congresso Internazionale sull'AIDS, a Berlino, a settembre 1993 a Istanbul, durante il 29° Congresso Internazionale di Medicina



Esposizione dimostrativa di materiale sanitario nell'Accademia di Sanità Militare della Germania



Alcuni componenti della Delegazione Italiana con altri esponenti della Sanità Militare della Rep. Popolare Cinese.



Una parte della delegazione Italiana in visita all'Accademia di Sanità Militare della Germania.

Militare e a dicembre 1993 a Marrakech, nel corso del Convegno africano sull'AIDS, mirati a coinvolgere il maggior numero possibile di delegati militari dei diversi Paesi, per organizzare quella che è stata definita una "Alleanza Internazionale per lo studio dell'AIDS in ambito militare", in stretto collegamento con il Comitato Internazionale di Medicina e Farmacia Militare e con il supporto del WHO e del UNDP. La funzione di questa Alleanza Internazionale consiste nello sviluppare, attraverso la ricerca, la formazione e l'informazione, iniziative valide a frenare il diffondersi dell'epidemia in ambito militare, il tutto in stretto coordinamento con la Società civile.



Per l'Italia sono stati invitati a partecipare il Gen. CSA R. D'AMELIO ed il Cap. CSA R. BISELLI, che avevano già partecipato rispettivamente alle riunioni di Berlino e di Marrakech. Al Gen. D'AMELIO è stato offerto il coordinamento per l'Europa, insieme al Gen. belga DE CONINCK. Una riunione si svolgerà a Washington in autunno per stendere lo statuto dell'Alleanza. I Paesi finora aderenti provengono da quattro continenti (Europa, Americhe, Asia ed Africa) ed il primo atto concreto è stato quello di preparare un questionario da inviare ai diversi Paesi aderenti al Comitato Internazionale di Medicina e Farmacia Militare, per conoscere la "policy" dei singoli Paesi relativa alla obbligatorietà o meno dello screening, il valore medico-legale e l'epidemiologia dell'infezione HIV in ambito militare.

Il Comitato Internazionale di Medicina e Farmacia Militare si è riunito tre volte nel corso del Convegno (domenica 5, mercoledì 8 e venerdì 10), sotto la presidenza del Gen. DESCH. Per l'Italia hanno partecipato il Gen. COLLARILE, rappresentante ufficiale in qualità di capo delegazione e il Gen. D'AMELIO. Durante le riunioni sono state discusse eventuali modifiche statutarie del CIMM, il rinnovo di alcune cariche e soprattutto la sede e gli argomenti congressuali del prossimo Convegno, che si svolgerà nel 1996 a Pechino. Per quanto riguarda gli argomenti, saranno selezionati da un'apposita commissione scientifica, sulla base delle proposte che perverranno dai singoli stati membri.

Fra le varie manifestazioni sociali del Convegno, particolarmente degna di nota è stata la visita all'Accademia di Sanità Militare situata nei pressi di Monaco, sede di formazione per il personale medico, paramedico e veterinario. Di spiccato interesse sono gli Istituti scientifici, fra i quali quello di microbiologia, attivamente impegnato in una ricerca di primo piano, come documentato dal livello della produzione scientifica, prevalentemente nel settore della ricerca di nuovi vaccini, di anticorpi monoclonali e nelle problematiche della guerra biologica. L'Accademia di Sanità Militare è un Istituto scientifico e di formazione di cui la Sanità Militare tedesca va giustamente fiera per il livello scientifico dell'attività che vi si svolge. La Sanità militare tedesca ha dimostrato un notevole livello qualitativo, probabilmente come conseguenza degli aspetti organizzativi, caratterizzati da una spiccata integrazione interforze ed una assoluta autonomia dagli Stati maggiori, in ordine alla pro-

grammazione ed alla gestione finanziaria ed all'impiego di uomini.

Tale modello organizzativo merita particolare attenzione e offre spunti interessanti in relazione ai progetti di riforma della Sanità Militare italiana.

In conclusione un Convegno stimolante, soprattutto per quanto attiene ai contatti internazionali che si sono potuti stabilire, prevalentemente nel campo dell'infezione da HIV, che costituisce una delle condizioni patologiche oggi più temibili negli eserciti di tutto il mondo, soprattutto in vista di operazioni fuori area in paesi in via di sviluppo e di manovre internazionali congiunte.

Perfetta l'organizzazione, curata con assoluta precisione in ogni particolare sia per gli aspetti tecnici congressuali che per le manifestazioni collaterali, che ha riscosso lusinghieri apprezzamenti da parte degli oltre 1.500 partecipanti delle numerose delegazioni.

La delegazione italiana, nella sua composizione interforze, ha svolto un ruolo qualitativo e quantitativo che ha riscosso vivo interesse e simpatia, in spirito di amicizia e colleganza con le altre delegazioni.

### **SIMPOSIO INTERNAZIONALE: ASPETTI BIOMEDICI ADDESTRAMENTO FISICO MILITARE N.A.T.O. Gruppo Ricerche e Studi n. 17 Bruxelles, 15 Settembre 1994**

Messa a fuoco del problema  
Fisiologia dell'addestramento fisico  
Principi dell'addestramento fisico  
Addestramento e lesioni  
Prove militari di attitudine  
Metodi di quantificazione dell'addestramento  
Sessioni pratiche su prove di attività specifiche  
Linee guida pratiche per l'addestramento militare  
Addestrabilità  
Previsione di miglioramento dell'addestramento:  
proposta di un modello matematico

#### **Segreteria:**

Col.me. R. VAN HOOFF  
Epidemiology and Medical Research Unit  
Military Hospital Queen Astrid  
Tel. (2) 2680050 Ext. 2428/2431



**INFETTIVOLOGIA CIVILE E MILITARE**  
**II CONGRESSO NAZIONALE**  
**Roma, 24-28 Ottobre 1994**

Organizzato dalla Direzione Generale della Sanità Militare il Congresso si è svolto a Roma presso il CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE.

*Presidente onorario*

Gen. Isp. me. R. STORNELLI

*Presidenti*

Ten. Gen. C.S.A. Prof. P. COLLARILE

Direttore Generale della Sanità Militare

Prof. F. DE ROSA

Consulente Infettivologo della Direzione Generale della Sanità Militare

**PROGRAMMA**

*Lunedì 24 ottobre*

Interventi sull'infettivologia militare e civile

Gen. Isp. me. R. STORNELLI

Ten. Gen. C.S.A. Prof. P. COLLARILE

Prof. F. DE ROSA

**LE EPATITI CRONICHE: FISIOPATOLOGIA E TERAPIA**

Storia naturale delle epatiti dell'acuzia alla cronicità  
M. RIZZETTO

Diagnostica delle epatiti croniche  
G. PASTORE

Epatiti croniche pediatriche  
F. CHIDO

Cirrosi virali  
C. DE BAC

Terapia con interferoni  
F. PICCININO

Il nuovo quadro epidemiologico delle epatiti virali da HAV ed HBV tra i militari: implicazioni per la sanità militare

Ten. Col. P.M. MATRICARDI

**INTERVENTI PREORDINATI E DISCUSSIONE**

Febbri emorragiche  
V. LAGHI

Infezioni da herpes  
F. GHINELLI

Le rickettsiosi  
G. CASCIO

Terapia della varicella con *aciclovir*: studio caso - controllo in soggetti giovani adulti  
CC. V. INGORDO

*Martedì 25 ottobre*

Attualità nella epidemiologia della infezione da HIV  
R. MAESTRINI

Problematiche medico legali nella infezione da HIV: il risarcimento degli infettati  
Col. M. LANZA

Infezione da HIV e superantigeni  
Cap. R. NISINI

Restrizione clonale nella risposta anticorporeale all'infezione da HIV: storia naturale della malattia ed effetti della vaccino-terapia  
Cap. R. BISELLI

La stadiazione dell'infezione da HIV  
M. BARBANERA

La diagnostica per immagini nell'AIDS  
M. CAREMANI

L'AIDS pediatrico  
A. ROSSOLINI

AIDS e neoplasie  
P. ALMI

La patologia respiratoria nel paziente con AIDS

A. PALADINI

La patologia gastrointestinale nel paziente con AIDS

M. TOTI

La patologia neurologica nel paziente con AIDS

F. LEONCINI

La patologia epatica nel paziente con AIDS

V. MENICAGLI

La terapia delle infezioni opportunistiche

F. PARADISI

L'assistenza domiciliare nell'AIDS

A. CARGNEL

Immunità ed infezione tubercolare in relazione alla presenza di infezione da HIV

TV. A. VIZZACCARO

Sorveglianza delle malattie a trasmissione sessuale e dell'infezione da HIV nel personale della Marina Militare

CC. C. SABATTINI

*Mercoledì 26 ottobre*

Infezioni emergenti e riemergenti

A. CIRELLI

Sepsi da microrganismi rari

P. MARONE

Diarrea del viaggiatore

G. PANICHI

Emigrazioni e malattie infettive

G. CAROSI

Difficoltà nella diagnosi precoce delle malattie parassitarie

I. ILARDI

Esperienze di trattamenti di casi di malaria acuta durante l'operazione Somalia

TV. M. GIGANTESCO

Le infezioni virali del sistema nervoso

G. STAGNI

Le micosi cutanee e le onimomicosi

A. TOSTI

Infezioni ospedaliere

A. ORANI

Terapia medica della idatidosi umana

F. DE ROSA

*Giovedì 27 ottobre*

Le infezioni nei portatori di protesi

F. BALDELLI

La citometria a flusso: una moderna metodologia per lo studio delle malattie infettive

Col. A. FATTOROSI

Le vaccinazioni anti-infettive oggi con particolare riguardo alle problematiche delle comunità militari  
Mag. Gen. me. R. D'AMELIO

La vaccinazione antitetanica fra i militari: immunità, iperimmunità ed effetto carrier per vaccini innovativi  
Ten. Col. me. P.M. MATRICARDI

*Venerdì 28 ottobre*

Comunicazioni su temi liberi

Chiusura del convegno

### **A.I.D.S. DIECI ANNI DOPO Terracina (Latina), 5 Novembre 1994**

Promosso dall'Associazione Medica Terracinese il Convegno si è svolto presso il Cinema Teatro Traiano di Terracina.

#### **PROGRAMMA**

Saluto delle Autorità

Apertura dei lavori

G. ADDESSI

*Moderatori*

G.P.A. SAVIANI



Aspetti clinici

G. VISCO

Transizione epidemiologica

D. ABENI

Patologia opportunistica

G. CRAPA

AIDS e prevenzione in odontoiatria

M. RIPARI

AIDS congenita ed aspetti pediatrici collegati

G. CASTELLI

Riproduzione tra soggetti HIV positivi

D. GALLORINI

Prospettive di guarigione

A. FIUME

Trattamento domiciliare ai malati di AIDS

F. SOSCIA

Ruolo del volontariato e del privato sociale

S. MALIZIA

AIDS aspetti giuridici

N. MIRENNA

Realtà comunitarie

Don P. GELMINI

Discussione

**PRIMO CORSO DI CHIRURGIA  
LAPAROSCOPICA E MINI-INVASIVA  
IN DIRETTA**

**Bari, 25-26 Novembre 1994**

Con il patrocinio dell'Istituto di Semeiotica Chirurgica dell'Università degli Studi di Bari e dell'Ospedale Militare di Bari il Corso si è svolto presso l'Auditorium dell'Ospedale Militare.

*Presidenti*

On. Prof. Mario PITZALIS

Col. me. Mariano DE TOMA

*Comitato d'onore*

Prof. Gezim CARAPIZI (Politecnico di Tirana)

Prof. Aldo COSSU (Università di Bari)

Prof. Umberto RIGGIERO (Politecnico di Bari)

Gen. C.A. Andrea LUSA (Com. R.M. Meridionale)

Ten. Gen. me. Mario DI MARTINO (Capo del Corpo Sanità Esercito)

Magg. Gen.me. Antonino CHIUSANO (Capo del Servizio e Direttore Sanità R.M. Meridionale)

*Docenti*

A. BRIENZA (Università di Bari)

L. BOSCO (Università di Bari)

A. CAPOMAGI (I.N.R.C.A. Ancona)

R. LA ROCCA (I.N.R.C.A. Ancona)

E. LEZOCHE (Università di Ancona)

C. LOIODICE (Ospedale Militare di Bari)

N. ORESTE (Università di Bari)

V. QUAGLIARA (Ospedale Militare di Bari)

S. RAGUSO (Università di Bari)

M. TIRICO (Ospedale Militare di Bari)

P. VENEZIA (Università di Bari)

F. VIMERCATI (Università di Bari)

**Segreteria scientifica**

Dott. Pietro VENEZIA, Ten. Col. Cataldo LOIODICE

**Segreteria organizzativa**

Dott.ssa Rosa COLELLA, Ten. Col. Vito QUAGLIARA

**PROGRAMMA**

*Venerdì 25 novembre*

Cerimonia inaugurale

Introduzione al corso

*Moderatori*

On. Prof. Mario PITZALIS, Magg. Gen.me. Antonino CHIUSANO

Fisiopatologia del peritoneo

Lorenzo BOSCO

Ottiche. Telecamera e fonte luminosa. Induzione del pneumoperitoneo. I Trocars. Tecniche di base  
Pietro VENEZIA



Alterazioni emodinamiche e respiratorie nel pneumo-  
peritoneo

Antonio BRIENZA, Nicola ORESTE

Condotta Anestesiologica

Salvatore RAGUSO, Michele TIRICO

Chirurgia di guerra e chirurgia mini-invasiva

Vito QUAGLIARA

Chirurgia laparoscopica e consenso informato

Francesco VIMERCATI

Medicina Militare e Sanità pugliese

Cataldo LOIODICE

Conclusioni

*Sabato 26 novembre*

Interventi Chirurgici di videolaparocolecistectomia  
in diretta

Interventi chirurgici di videolaparocolecistectomia  
in diretta

Discussione e conclusioni

## **CONGRESSO NAZIONALE UPDATE IN ANESTESIA ED ODONTOSTOMATOLOGIA**

(XVII SIMPOSIO A.I.N.O.S.)

**Firenze, 25-26 Novembre 1994**

Organizzata dell'Associazione Italiana di Anestesia Odontostomatologica in collaborazione con il



Comando del Corpo di Sanità dell'Esercito e dell'Istituto Odonto-Gnato-Stomatologia dell'Università degli Studi di Firenze il Congresso Nazionale si è svolto presso la Scuola di Sanità Militare di Firenze.

*Presidente onorario:*

Ten. Gen.me. Mario DI MARTINO

*Presidenti:*

Prof. G. MANANI, Magg. Gen.me. A. BERNINI, Prof. P. PIERLEONI

*Comitato scientifico*

G. BELLUCCI (Siena)

S. BONCINELLI (Firenze)

G. CRIMI (Catania)

G.D. NINO (Bologna)

T. FIORE (Bari)

A. LUZZANI (Verona)

G. MANANI (Padova)

S. MANGIONE (Palermo)

F. PORTOLANO (Napoli)

G.M. SABA (Roma)

L.B. SANTAMARIA (Messina)

C. SIANI (Genova)

M. TUPPUTI (Cagliari)

M. SPASCIOTTI (Roma)

A. BELTRAME (Padova)

S. BERRONE (Torino)

E. BERTELLI (Siena)

C. BRUSOTTI (Pavia)

L. CALABRESE (Roma)

F. di LAURO (Napoli)

G. LAINO (Napoli)

P.E. MANGIANTE (Genova)

M. MARCUCCI (Pisa)

A. PAGNACCO (Sandrigo)

E. PANZONI (Firenze)

M. POLITI (Udine)

P. PIERLEONI (Firenze)

*Comitato organizzatore*

S. BONCINELLI (Presidente), M. BERGAMINI, F. CONDÒ,

C. LOMBARDO, M. MARSILI, L. MINEO, P. NARDI,

E. PANZONI

**ARGOMENTI**

**ANALGESIA LOCALE**

Tecniche di blocco



Anestetici topici  
Anestetici locali, vasocostrittori  
Anestesi loco-regionali  
Complicazioni

#### SEDAZIONE

Ansia in odontoiatria  
Sedazione orale  
Sedazione intramuscolare  
Sedazione endovenosa  
Analgesia relativa  
Suggestione ed ipnosi  
Complicazioni

#### IMPIANTI

Biomateriali  
Biocompatibilità  
Tecnica chirurgiche  
Complicazione e follow-up  
Protesi su impianto

#### ANESTESIA E RIANIMAZIONE

Emergenze mediche  
Armamentario farmacologico  
Anestesia generale in odontoiatria  
Terapia del dolore  
Rianimazione in odontoiatria  
Monitoraggio  
Strumentario

#### PROCEDURE OPERATIVE

Doveri e liceità  
Consenso informato  
Valutazione e preparazione del paziente  
Valutazione del rischio  
Prevenzione e trattamento del vomito post-operatorio  
Organizzazione del lavoro

#### CHIRURGIA AMBULATORIALE

Chirurgia parodontale  
– mucogengivale  
– ossea  
Chirurgia odontostomatologica  
– elementi inclusi  
– chirurgia periapicale  
– cisti  
– tumori.

#### TRATTAMENTI ODONTOSTOMATOLOGICI NEI PORTATORI DI HANDICAP

Interessanti gli argomenti presentati; in particolare ha suscitato vivo interesse il lavoro del Reparto di Odontostomatologia del Policlinico Militare di Roma presentato dal T. Col.me. R. SCOTTI di UCCIO, S. Ten. A. LAPI e S. Ten. A. ZECCA: Criteri di revisione sperimentale delle raccomandazioni EUROMED sull'inidoneità temporanea al volo ed alle attività subacquee dopo terapie odontoiatriche di personale militare specializzato.

La Direzione del Servizio Sanitario della Regione Militare T.E. ha riferito sull'esperienza del Servizio odontoiatrico campale nelle recenti operazioni militari italiane all'estero.

Un'animata tavola rotonda sul futuro della Stomatologia in Italia con rappresentanti della professione (R. SCOTTI di UCCIO, Consigliere nazionale ANDI e M. SCHIARITI, Consigliere provinciale ANDI), del mondo universitario (P. PIERLEONI, MASI) e di altre organizzazioni sindacali ha concluso il Congresso.

#### 4° CONVEGNO DI AGGIORNAMENTO CHIRURGIA VASCOLARE IN DIRETTA Tecniche a confronto Bologna, 30-31 Gennaio-1 Febbraio 1995

Il Congresso, organizzato dalla Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, si svolgerà presso l'Istituto di Ricerca Codivilla-Putti di Bologna.

*Direttore del Convegno*  
M. D'ADDATO

#### **Segreteria Scientifica**

G.L. FAGGIOLI, M. MIRELLI, A. STELLA  
Cattedra di Chirurgia Vascolare  
Policlinico S. Orsola  
Via Massarenti, 9 – 40138 Bologna  
Tel. 051/6363288 – 344025  
Fax 051/226855

#### **Segreteria organizzativa**

O.S.C. Bologna  
Via S. Stefano, 30 – 40125 Bologna  
Tel. 051/224232 – Fax 051/226855



## PROGRAMMA

*Gli interventi chirurgici previsti sono:*

Edoarterectomia carotidea  
Bypass femoro-distale  
Aneurisma aorta addominale  
Rivascolarizzazione renale  
Reinterventi nell'area aorto-iliaco-femorale  
Chirurgia endovascolare: stent, endoprotesi  
Discussione degli interventi  
Terapia post-operatoria

*Chiurghi:*

G.C. BRACALE (Napoli)  
A. BRANCHEREAU (Marsiglia - F)  
J.M. CAPDEVILA (Barcellona - E)  
M. D'ADDATO (Bologna)  
R.H. DEAN (Winston-Salem - USA)  
P. FIORANI (Roma)  
F.W. LOGERFO (Boston- USA)  
J.J. RICOTTA (Buffalo - USA)  
U. RUBERTI (Milano)  
Servizio di Chirurgia Vascolare (Bologna)

## NOTIZIE TECNICO SCIENTIFICHE

### **SPEDIZIONI ITALIANE IN ANTARTIDE** **Guard. Med. (r) Dr. Pier D. SOLANO**

*Relazione presentata al 48° Congresso della Confederazione Interalleata degli Ufficiali Medici della Riserva – Confédération Interalliée des Officiers Médecins de Réserve (CIOMR) della N.A.T.O. – LEUVEN (Belgio), 23-30 luglio 1994.*

L'Italia organizza dal 1985 spedizioni scientifiche in Antartide, secondo quanto concordato nel Trattato di Washington del 1959 e successive modifiche.

Il supporto logistico è affidato a personale militare in S.P.E. È così possibile reperire Ufficiali Meteorologi, facenti parte dell'Aeronautica Militare, guide alpine, fornite dalla Scuola Militare Alpina di Aosta, sottufficiali di Marina della categoria Nocchieri.

In particolare, per ciò che riguarda l'argomento di questa relazione, l'organizzazione medica è curata dalla Marina Militare, che mette a disposizione un Ufficiale Medico. È utile ricordare come tra i vari campi di spedizione presenti sul Continente Antartico, quello italiano è tra i pochi che possono vantare la presenza continuativa di un medico.

Prima di addentrarci nella trattazione dell'argomento in interesse, corre l'obbligo accennare alla attività scientifica che viene svolta dai nostri connazionali nel corso delle campagne di spedizione sul suolo antartico. Viene svolta una duplice attività scientifica, a bordo di una nave oceanografica (per lo studio delle acque e dei fondali dell'Oceano Antarti-

co) e nella base situata a terra (studi sismologici, meteorologici, geologici (Figg. 1 e 2).





Per quanto riguarda espressamente gli studi in campo medico, abbiamo fermato la nostra attenzione sulla valutazione psico-attitudinale operata per la scelta del personale (militare e civile) da assegnare alle spedizioni antartiche, nonché sulle "ripercussioni" in ambito familiare.

La selezione, medica e psicologica, del personale militare e non, partecipante alle spedizioni italiane in Antartide, è stata curata dal Ministero della Difesa, che ha incaricato per lo scopo l'Ispettorato di Sanità della Marina Militare. Gli interessati, pertanto, venivano convocati presso il Centro Medico di Roma della Marina (Infermeria Autonoma M.M. - Marinferm).

I presupposti considerati erano:

- il clima antartico (non particolarmente avverso nella stagione estiva, che è quella scelta per lo svolgersi delle spedizioni);

- il periodo di permanenza (comprendente i viaggi di trasferimento da e per l'Italia e la sosta operativa), non superiore ai 4 mesi, perciò di durata ragionevolmente accettabile;

- le condizioni di vita nella base (un po' diverse tra i ricercatori civili scientifici ed il personale militare di assistenza, sebbene a stretto contatto tra loro).

Tutto ciò era indispensabile per conoscere quali sarebbero state le risposte individuali al nuovo tipo di lavoro, al nuovo ambiente, in pratica a nuove sollecitazioni.

Venivano dunque accettati individui fisicamente sani e robusti, in buone condizioni di salute; a costoro venivano somministrati test psico-attitudinali, che nel corso degli anni venivano affinati, facendo tesoro delle esperienze precedenti, al fine di meglio indagare la personalità psicologica dei candidati.

Nel 1986, ad esempio, in occasione della preparazione della 2ª spedizione, è interessante sottolineare l'introduzione di questionario biografico e di una scala di autovalutazione degli avvenimenti personali (SAAP), test elaborato dal C.F. Peri, Ufficiale Medico Superiore della Marina Militare Italiana. In questo test vengono elencati 100 avvenimenti significativi, ai quali il soggetto deve assegnare un punteggio in base, tra l'altro, all'effetto emotivo conseguito.

In successive valutazioni erano anche effettuati colloqui individuali e discussioni collettive.

Da sottolineare come, da tutto quest'insieme di test, venissero a verificarsi due possibilità: l'esclusione - riguardante soggetti con note di patologia, anche minore, psichiatrica - o l'inclusione, basantesi su criteri psicologici (il principale è la capacità di adattamento).

Col passare degli anni, facendo tesoro delle esperienze precedenti, il medesimo medico militare, dott. Peri, ha pensato di somministrare ulteriori test psicologici ai partecipanti non soltanto in fase di selezione attitudinale, bensì anche durante il compimento delle spedizioni in Antartide, in diversi momenti del periodo di durata delle medesime.

Il fine è quello di valutare l'adattamento individuale a situazioni ed ambienti disagiati, ma soprattutto la variazione nella componente psicologica della personalità di ciascuno, dopo l'impatto col continente antartico.

I risultati dei singoli test, valutati complessivamente, hanno dimostrato una stabilità emotiva; il che, oltre ad essere di estremo conforto per l'organizzazione di ulteriori spedizioni, può avere una duplice spiegazione, l'una delle quali non esclude l'altra.

In sintesi, cioè, si può affermare che i soggetti sono stati accuratamente selezionati; pertanto i parametri psico-attitudinali valutati ed i test psicologici impiegati si sono rivelati molto affidabili; inoltre, può essere che l'ambiente antartico e la vita con gli altri partecipanti alle spedizioni, nonostante le previsioni, siano state nell'insieme meno stressanti di quanto supposto.

Per finire, in analogia con quanto viene fatto in occasione di viaggi spaziali e con altri studi stranieri inerenti le spedizioni antartiche, l'Ispettorato di Sanità della Marina ha deciso di valutare le reazioni che avvengono all'interno della relazione di coppia, allorché uno dei componenti veniva reclutato a partecipare ad una spedizione in Antartide.

Cioè si è studiato quanto influisse nel rapporto familiare una separazione prolungata, con possibilità di rischi di natura poco conosciuta.

La somministrazione dei test è avvenuta, con scadenza mensile, all'inizio, a metà ed al termine della spedizione (contattando i partners con lettera esplicativa).

Infine, due mesi dopo il ritorno in famiglia, è stato fatto pervenire un quarto questionario a ciascuno dei componenti la coppia.

Al di là del risultato dei singoli test, che potranno essere esaurientemente commentati in occasione di successivi interventi congressuali, è doveroso sottolineare come una forte relazione di coppia è di grande ausilio per entrambi i componenti nell'accettare la lontananza e nel sopportare i disagi. Ciò ha impedito soprattutto il verificarsi di situazioni di disadattamento nel continente antartico. È da ricordare, d'altra parte, come sia indispensabile una solida vita relazionale affinché non vi siano perturbazioni psicologiche nel-

l'intraprendere la partecipazione ad una spedizione in ambiente antartico.

Da quanto sin qui discusso, si evince che la partecipazione italiana alle spedizioni in Antartide è stata ben pianificata sul piano medico-psicologico. La verifica delle aspettative di partenza è stata piena e soddisfacente.

I risultati conseguiti sono valutabili positivamente, ma per quanto riguarda espressamente la componente medica, è da elogiare la disponibilità e la preparazione culturale e tecnica dei medici della Marina Militare, che col loro operato hanno permesso lo svolgersi regolare e senza imprevisti delle varie spedizioni, senz'altro a partire dalla loro pianificazione sin dall'Italia.

*Un ringraziamento al dott. A. CITONE per il materiale fotografico ed i preziosi consigli forniti.*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA  
CATTEDRA E SCUOLA DI  
SPECIALIZZAZIONE IN CHIRURGIA  
D'URGENZA E PRONTO SOCCORSO

### **UNITÀ MOBILE MEDICO-CHIRURGICA DI PRONTO IMPIEGO per interventi di Protezione Civile**

Nella attivazione dei soccorsi che seguono un evento catastrofico nel quale, data l'elevata concentrazione di traumatizzati, necessitano interventi straordinari, uno degli aspetti dell'organizzazione è la "catena dei soccorsi sanitari" di cui fa parte l'UMCPI (Unità Medico-Chirurgica di Pronto Intervento).

Si tratta di una struttura sanitaria mobile che deve raggiungere la zona colpita nel più breve tempo possibile (3-6 ore dall'allertamento), inserita fra le squadre sanitarie e l'Ospedale da campo.

Caratteristiche dell'UMCPI (Unità Medico-Chirurgica di Pronto Intervento), come previsto in ambito ONU dal SAR (Search and Rescue) sono:

- la rapidità di impiego;
- la facilità di trasporto;
- l'operatività in prossimità dell'area disastrosa;
- la completa autonomia per almeno 48 ore;
- la professionalità del personale impiegato;
- l'esaurimento dei propri compiti entro 100 ore dall'evento.

## **LA NOSTRA UNITÀ**

Nel 1985 il Prof. Cavina con i suoi collaboratori, in stretto rapporto con la sede istituzionale di insegnamento universitario, ritenne di costituire un'associazione di volontariato, al fine di costituire un'Unità Mobile finalizzata ad interventi di Protezione Civile.

Il nucleo-tipo è composto da 7 medici, 7 infermieri professionali e 1 elettricista, dotati di equipaggiamento idoneo alle varie situazioni climatiche, la cui immediata disponibilità è garantita mediante chiamate "a cascata".

La completa autosufficienza è assicurata dal preassemblaggio del materiale logistico, delle strumentazioni e dei farmaci in appositi contenitori collocati nella sede del Gruppo Chirurgia d'Urgenza. Il volume occupato è di 14,5 metri cubi e il peso di circa 2.300 kg.

Un valido contributo ad un assetto veloce è fornito dall'utilizzo delle tende pneumatiche, che hanno sostituito quelle militari di tipo tradizionale. Si tratta di 3 moduli di rapido montaggio, con estrema facilità di spostamento, modulabili in base alla tipologia della zona assegnata.

Il gonfiaggio, che avviene mediante l'uso di un compressore portatile alimentato dal gruppo elettrogeno in dotazione, richiede circa 6 minuti per ciascun modulo.

L'assemblaggio dei moduli e la disposizione del materiale sanitario avviene in 60 minuti.

La disposizione standard dei moduli è tale da avere un'area esterna sottotela per l'accettazione-triage, un modulo per il pronto soccorso intensivo, dotato di due letti per la rianimazione e stabilizzazione, completi di relativi presidi sanitari di primo intervento, e di apparecchi per gli esami di laboratorio urgenti; un modulo per la degenza temporanea in attesa del trasferimento ed uno adibito a sala operatoria.

L'utilità di un assetto logistico ben organizzato deve consentire, dopo il rapido allertamento, un ordinato caricamento del materiale, nei mezzi predisposti al trasferimento sul campo.

Si tratta di trasferire in blocco un'operatività sanitaria d'urgenza, attiva quotidianamente, dall'Ospedale nel luogo del disastro.

Arrivati sul luogo del disastro, mentre vengono allestite le squadre sanitarie che, dotate di zaini per rianimazione, si dedicano ai primi traumatizzati, si inizia il montaggio dei moduli.

I principali compiti del personale dell'Unità Mobile Medico-Chirurgica sono:



- il triage;
- la stabilizzazione del paziente critico;
- gli interventi chirurgici indilazionabili;
- la raccolta ed archivio dati;
- il costante collegamento con unità di crisi.

È importante sottolineare che l'aggiornamento teorico-pratico del personale del gruppo, oltre le riunioni mensili e le esercitazioni semestrali, è garantito dal lavoro quotidiano di assistenza nosocomiale particolarmente finalizzato alle tecniche rianimatorie e di terapia intensiva nel traumatizzato; ciò rende il gruppo omogeneo e professionalmente qualificato senza così incorrere nell'errore di allestire delle équipes improvvisate in caso di emergenza.

Dal 1991 la Scuola di Chirurgia d'Urgenza di Pisa svolge annualmente un Corso di Perfezionamento Universitario teorico-pratico in Tecniche Sanitarie di Protezione Civile, indirizzato ai medici che operano nell'ambito dell'emergenza, al fine di rendere ottimale la professionalità in questo settore.

Con la nostra esperienza in questo campo, possiamo affermare che i medici che intraprendono il settore dell'emergenza, indipendentemente dalla loro specializzazione, devono avere una formazione unica e completa, al fine di poter affrontare qualsiasi tipologia di emergenza sia essa rianimatoria che chirurgico-traumatologica.

Attrezzature principali a disposizione dell'Unità Mobile:

- 3 tende pneumatiche (mt. 7,50x5,20);
- 1 tenda "magazzino" (mt. 4x4);
- 1 gruppo elettrogeno;
- 1 potabilizzatore;
- viveri, in parte liofilizzati, per 5 giorni;
- 1 apparecchio per analisi di laboratorio;
- attrezzatura completa per sala operatoria;
- attrezzatura completa per rianimazione.

Tutta l'attrezzatura e i medicinali sono assemblati in casse impilabili contrassegnate con colori diversi in base al contenuto.

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

### **CORSO DI PERFEZIONAMENTO IN TECNICHE SANITARIE DI PROTEZIONE CIVILE**

La Cattedra di Chirurgia d'Urgenza dell'Università di Pisa organizza un Corso di perfezionamento

universitario che si svolgerà dal 26 al 28 maggio 1995 presso l'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica.

Il Corso, a carattere intensivo, prevede una parte teorica e una parte pratica, con 2 giorni di addestramento sul campo.

Gli insegnamenti teorici, curati dai professori E. CAVINA, G. EVANGELISTA e M. CHIARUGI, sono i seguenti:

- propedeutica di Medicina dei disastri;
- tecniche di triage;
- tecniche di soccorso sul campo.

È inoltre previsto un giorno di lezione teorica su: "Propedeutica e metodi di preparazione del materiale".

Le lezioni pratiche verranno svolte direttamente nell'attendamento del "Gruppo Chirurgia d'Urgenza", allestito nel corso di una mobilitazione simulata cui parteciperà l'Ospedale da Campo dell'Associazione Nazionale Alpini.

Il Corso si avvale del materiale in dotazione del Gruppo Chirurgia d'Urgenza e della collaborazione del "Gruppo Ultraleggero Corradino D'Ascanio".

L'apprendimento è finalizzato a: Logistica di base, Logistica dell'Organizzazione in preallarme, Logistica della missione, Tecniche del soccorso, Logistica dell'autosufficienza.

Ammissione e requisiti:

Laurea in Medicina e Chirurgia

Numero massimo iscrivibili: 20

Selezione candidati: sulla base dei titoli presentati con le domande di ammissione e mediante una prova quiz che si svolgerà il 12 maggio 1995, alle ore 9 presso la sede del Corso.

*Termini:* il termine per la presentazione della domanda di ammissione scade il 5.5.1995. I candidati ammessi non riceveranno alcuna comunicazione e sono tenuti a formalizzare l'iscrizione, presentando i prescritti documenti entro il 22.5.1995.

*Contributi:* per l'iscrizione è necessario il pagamento, oltre che della tassa di iscrizione e del contributo per spese generali indicati nelle disposizioni comuni, anche del contributo universitario di L. 700.000 e del contributo per oneri assicurativi di L. 9.200.

*Per l'iscrizione al Corso rivolgersi alla Segreteria Universitaria: Tel. 050/560271.*

*Per informazioni rivolgersi alla Segreteria Scientifica: Tel. 050/592532.*

## DISADATTAMENTO GIOVANILE E SERVIZIO MILITARE

**T. Gen.med. (r) Prof. Mario PULCINELLI**

*Relazione presentata al 48° Congresso della Confederazione Interalleata degli Ufficiali Medici della Riserva – Confédération Interalliée des Officiers Médecins de Réserve (CIOMR) della N.A.T.O. - LEUVEN (BELGIO), 23-30 LUGLIO 1994.*

Alcuni anni orsono, quando ero ancora Direttore dei Servizi Sanitari della Regione Militare Tosco Emiliana, ho avuto l'occasione di occuparmi del problema del disadattamento dei giovani che assolvevano il servizio militare. Il mio interesse nacque da un episodio che mi colpì profondamente. La madre di un giovane militare venne nel mio ufficio per espormi la sua grande preoccupazione per la situazione del figlio, militare in un reparto operativo. Egli, tossicodipendente fin dai 16-17 anni, era stato recuperato dopo un periodo di psicoterapia intensa. Al momento della chiamata alle armi, il proprio psicologo lo aveva consigliato di cimentarsi in questa attività impegnativa, nella convinzione che ciò avrebbe consolidato il suo recupero; per tale motivo, alla visita di leva, egli aveva nascosto i suoi precedenti di tossicodipendenza ed i medici selettori lo avevano dichiarato idoneo al servizio.

Ma l'inserimento del giovane nella collettività militare fu estremamente difficile. L'ordine e la disciplina militare, il rapporto sociale con i compagni, l'impegno dell'addestramento, non gli consentirono di adattarsi alla nuova situazione esistenziale; per cui, anche a causa dell'intervento di una giovane ragazza tossicodipendente con la quale era venuto a contatto, egli riprese ad assumere la droga.

Questo episodio mi indusse ad effettuare una ricerca approfondita sulla presenza di tossicodipendenti nell'ambito dei Reparti. Da questa indagine risultò che molti giovani giungevano alle armi già drogati; ma molti cominciavano ad assumere droga durante il loro servizio militare. Furono soprattutto questi che risvegliarono il mio interesse, in quanto per gli altri il problema era soprattutto di ordine medico-legale. Fu proprio in questo periodo (siamo negli anni 1978-79) che anche la stampa denunciò il fenomeno con titoli allarmistici e di grande effetto, come ad esempio: "La droga entra nelle Caserme".

Feci allora, a mezzo dei miei ufficiali medici, un controllo sistematico su tutti i reparti militari della

Regione Militare Tosco-Emiliana, ed il risultato fu estremamente interessante. Il numero complessivo dei giovani che avevano iniziato ad assumere la droga durante il servizio militare non era molto elevato; ma potei rilevare che i nuovi tossicodipendenti erano concentrati soprattutto in due tipi di reparto, quelli che imponevano un maggior impegno psico-fisico (ad esempio i reparti paracadutisti e truppe corazzate) e quelli con minor impegno assoluto (uffici, magazzini). Inoltre, fu notato che negli stessi reparti era diffuso più che altrove il fenomeno dell'alcoolismo. Rilevai anche che il fenomeno interessava soprattutto i giovani che assolvevano il loro servizio militare lontano dal loro Paese d'origine.

Esisteva dunque un problema di disadattamento che meritava di essere studiato a fondo, tanto più che, ai fenomeni di deviazione comportamentale di cui sopra, si erano aggiunti anche alcuni, sia pur rari, casi di suicidio.

Queste osservazioni mi indussero ad esaminare la situazione con grande attenzione e con l'aiuto di medici, psicologi e studiosi particolarmente esperti della psicologia giovanile. Un Congresso nazionale su "Rischi di assunzione di sostanze psico-attive nelle collettività militari" fu organizzato a Firenze nel 1982. I risultati di quella ricerca sono tuttora validi, ed è questa la ragione per cui riprendo l'argomento in questa sede.

Il problema del disadattamento giovanile durante il servizio militare è certamente maggiormente sentito in quelle Nazioni, come l'Italia, la cui popolazione è costituita da diversi ceppi che differiscono tra loro per fattori genetici, culturali, storici. L'unità nazionale può certamente rappresentare un fattore di attenuazione di queste differenze; ma l'evoluzione è estremamente lenta ed è condizionata molto spesso da situazioni politiche ed economiche.

Il tipo di reclutamento, poi, è un elemento determinante agli effetti dell'insorgenza di sindromi da disadattamento nei giovani alle armi. Un reclutamento a tipo regionale, che non comporta lo spostamento dei giovani dal loro consueto ambiente di vita, potrebbe certamente attenuare l'incidenza di tali sindromi; ma non contribuirebbe a risolvere il tentativo di fusione delle diverse etnie. Un reclutamento nazionale viceversa, che comporta lo spostamento dei giovani da una regione all'altra, può certamente contribuire alla fusione delle diverse etnie; ma è una soluzione che favorisce l'insorgenza di



sindromi da disadattamento. L'antitesi di queste soluzioni è un problema chiaramente di tipo politico, più che militare; e non sta a noi risolverlo.

Ma che cosa è che scatena nei giovani una sindrome da disadattamento? Una risposta è molto difficile, perché ogni teoria rischia di essere contraddetta dalla realtà quotidiana.

Si deve comunque riconoscere che una "crisi adolescenziale" è fisiologica nello sviluppo della personalità del giovane; se questa crisi non avesse luogo, l'assetto della personalità ne risulterebbe monco, parziale, abortivo. Nel corso di questa crisi, il giovane passa dall'esplorazione del mondo esteriore all'ascolto del mondo interiore, dall'accettazione passiva del mondo adulto alla critica delle esperienze altrui, dall'esaltazione del rapporto familiare alla ricerca di relazioni extrafamiliari, dalla subordinazione all'autonomia psichica e sociale. È, in sostanza, un conflitto che trova espressione clinica nel comportamento dell'adolescente, condizionato anche dalle sue trasformazioni somatiche (sviluppo sessuale, crescita della barba, menarca, ecc.); trattasi, come afferma R. Canestrari (\*), di un vero e proprio "scontro con il mondo adulto e con le sue istituzioni (famiglia, scuola, istituzione militare)".

Nella maggior parte dei giovani, questo passaggio dalla cosiddetta "identificazione prospettiva", nella quale la differenziazione fra *buoni* (noi) e *cattivi* (gli altri) è assoluta, alla cosiddetta "identificazione interiore", nella quale la valutazione critica conduce al riconoscimento dei propri limiti, avviene gradatamente, con l'aiuto sostanziale della società (educazione familiare, stimolo competitivo del "gruppo", istituzioni, scuola).

Anche la vita militare può favorire, nel soggetto normale, questo passaggio graduale; ed è questa la ragione per cui si conferisce alla vita militare un valore formativo della personalità dei giovani.

Ma può accadere che questo passaggio possa essere ritardato, o addirittura ostacolato da fattori interiori (per lo più di ordine genetico) o da fattori esteriori (tradizione, ambiente, difficoltà di rapporto familiare); ed allora il giovane resta ancorato alla sua posizione proiettiva, alla idealizzazione di sé stesso; il che si traduce nella reticenza, nella diffidenza, nell'indisponibilità alla socialità e al contatto interpersonale, nella mancata accettazione di

norme che egli considera a lui estranee o addirittura contrarie al suo mondo interiore ("*gli altri sono cattivi*"). Le cause di questo ritardo non sempre sono documentabili: talora la miseria, talora la solitudine, più spesso dissociazioni familiari o eccessiva rigidità educativa.

Una vita appiattita e monotona come quella del servizio militare compiuto in reparti di scarso impegno operativo (magazzini, distretti, uffici) non stimola certamente la progressione della "crisi" fisiologica della personalità giovanile; sicché il giovane rimarrà ancorato al suo stato di identificazione prospettiva, di autoesaltazione del proprio "ego", che lo condurrà a sentire questa nuova situazione esistenziale come un nemico della propria identità. La sua reazione non sarà, quindi, fisiologica, ma patologica; e si tradurrà in una "fuga", in un comportamento deviante con significato di contestazione o di difesa, il cui strumento può essere la droga o l'alcool. Più raramente, questo stato di insofferenza potrà condurre anche all'autodistruzione, cioè al suicidio.

Altre volte, invece, soprattutto spinte esteriori, quali l'imitazione o l'emulazione, inducono questi giovani a tentare esperienze di vita di tipo eroico, per confrontare questa esaltazione esasperata del proprio "ego" con situazioni esistenziali violente: "*Non c'è nulla che io non sia capace di fare*". È questo impulso che li conduce ad arruolarsi in reparti operativi di particolare impegno fisico e psichico. Ma qui giunti, la loro incapacità di resistere ad un sistema di vita troppo distante dalla loro morfologia psichica pone in drammatica evidenza l'adeguatezza della loro personalità incompleta, accentuata soprattutto dal confronto con la naturalezza comportamentale dei compagni. Spesso il giovane tenta di sopperire a questa deficienza con l'aiuto di farmaci stimolanti (droga, alcool), ma senza risultato concreto. Altre volte cerca, ancora una volta, una fuga; e la droga e l'alcool, più raramente il suicidio, rappresentano l'indice del suo insuccesso.

Queste considerazioni inducono a porsi delle domande concrete: si possono evitare queste situazioni drammatiche? come si possono evitare, quando si possono evitare?

È evidente, come afferma V. Andreoli (\*), che "la prevenzione non si rivolge agli individui, ma alle condizioni che possono favorire l'attuazione di una tossicodipendenza: i cosiddetti fattori di rischio".

(\*) Prof. Renzo Canestrari, Direttore Istituto di Psicologia - Università di Bologna.

(\*) Prof. Vittorino Andreoli, Primario Servizi Psichiatrici Ospedale S. Giovanni Battista - SOAVE (Verona).

È bene subito dichiarare che non è compito delle istituzioni militari quello della terapia dei tossicodipendenti; esistono strutture sanitarie civili appositamente costituite per tale necessità. D'altronde, la limitatezza del fenomeno non consiglia l'approntamento di strutture terapeutiche apposite. Pertanto i giovani che vengano riconosciuti tossicodipendenti alla visita di leva, e quelli per i quali viene accertato uno stato di tossicodipendenza da droghe pesanti durante il servizio, debbono essere allontanati ed affidati alle strutture civili di recupero.

Per quanto riguarda, viceversa, la prevenzione vera e propria, si deve osservare subito come esista una grande eterogeneità di situazioni di tossicodipendenza nell'ambito delle Forze Armate: il che impedisce l'adozione di un protocollo unico di prevenzione che potrebbe incidere positivamente su alcuni rischi, ma negativamente su altri. Seguendo le indicazioni del Prof. V. Andreoli si possono riconoscere almeno cinque situazioni diverse:

- soggetti già tossicodipendenti ma recuperati;
- soggetti consumatori di droghe leggere;
- soggetti non consumatori ma a grave rischio;
- soggetti non consumatori con rischio lieve o nullo;
- soggetti simulatori.

In relazione a quanto sopra, gli interventi preventivi debbono esser differenziati.

Nel primo caso, il rischio di una ricaduta è notevole, per cui è opportuno che il soggetto venga seguito presso appositi Centri di consultazione psicologica, ai quali possa accedere senza alcuna formalità particolare. È evidente che è opportuno assegnare questi giovani a Reparti che alloggino in vicinanza a tali Centri. In Italia già dal 1980 funzionano i Centri Militari di consultazione psicologica. Il primo fu costituito presso l'Ospedale Militare di Verona; nell'ambito della mia Regione Militare io stesso costituì due Centri, uno a Bologna ed uno a Firenze nel 1981. Attualmente sono in funzione 19 Centri Militari di consultazione psicologica. Compito di tali Centri è quello di studiare la personalità ed il comportamento psicologico dei giovani, confrontare i dati ottenuti con l'impegno militare, intervenire sia sul soggetto con idonea assistenza psicologica, sia sui reparti per l'adeguamento dell'impiego del giovane alle sue effettive capacità fisico-psichiche, ecc.

Nel secondo gruppo, l'attività non è più indirizzata sul singolo individuo, ma ha i caratteri di un intervento di gruppo. L'informazione sui rischi di passaggio da

droghe leggere a droghe pesanti deve essere effettuata in modo preciso e capillare. Ma soprattutto occorre programmare situazioni di compensazione alla tendenza introspettiva del giovane, organizzando il tempo libero, la costituzione di gruppi, ecc.

Nel terzo caso l'intervento preventivo è più difficile perché più probabile è il rifugio del giovane verso comportamenti devianti. Ciò che occorre fare è la limitazione del cosiddetto "livello di frustrazione", cioè delle situazioni capaci di scatenare l'esigenza di "fuga" del giovane. La difficoltà consiste proprio nel conciliare tale esigenza con le esigenze dell'addestramento. L'organizzazione del tempo libero, comunque, e di gruppi sociali adeguati, ma soprattutto l'ottimizzazione della destinazione di servizio, possono comunque fiancheggiare efficacemente l'opera di prevenzione.

Nel quarto caso l'unica attività preventiva che si rende necessaria è quella informativa; si tratta in sostanza di creare una vera e propria "cultura della tossicodipendenza", che dissuada i giovani da tentativi di "fuga" verso la droga o verso l'alcoolismo.

Nell'ultimo caso, il problema è soprattutto di ordine medico-legale e non preventivistico. Tuttavia non va dimenticato che un altro campo della patologia dimostra comunque una personalità non completa e non definita.

Ciò che abbiamo detto per la droga può valere in qualche misura anche per la prevenzione dell'alcoolismo che è, come si è detto, l'altra manifestazione del disadattamento giovanile. Ancora una volta, all'azione diretta sul singolo individuo (studio della personalità, controllo, psicoterapia, ottimizzazione della destinazione di servizio) va affiancato un intervento sociale (informazione, programmazione del tempo libero, costituzione di gruppi sociali, organizzazione degli hobbies).

Più difficile è la prevenzione dell'impulso suicida. Il riconoscimento precoce della evoluzione incompleta del giovane è, in questo caso, fondamentale e rappresenta il punto di partenza per provvedimenti che non possono essere altro che medico-legali.

Certo una schematizzazione degli interventi preventivi non è possibile. Ogni caso – come è ben noto a chi si occupa di fenomeni biologici – è un caso particolare, che va studiato e risolto singolarmente. Ciò che conta è avvicinarsi a questo problema con serietà e con impegno, affinché la vita militare rappresenti per questi giovani non un'occasione di deviazione comportamentale, bensì un'occasione di recupero, di maturazione e di consolidamento della loro personalità.



### Corpo Sanitario dell'Esercito

#### Promozioni

*da Maggiore me.spe*

*a Ten. Colonnello me.spe*

anzianità 4 Novembre 1994

GIALLONGO Sebastiano

MIRONE Giovanni

POZZI Claudio

SPAZIANI TESTA Giorgio

ANGELINI Luigi

TODARO Pietro

ORLANDO Vincenzo

GASBARRI Antonino

DI PIRRO Filippo

BASSONI Alfredo

INGRIA Marcello

GIUSTINI Angelo

BATTISTINI Antonio

GALDI Francesco

MARANDINO Giuseppe

CAMMARANO Vincenzo

TIANO Stefano

BASSO Alberto

ANASTASI Enzo

AIELLO Bruno

DI BONA Giacomo

FOTI Antonino

SCARPITTA Maurizio

FERRARA Vito

DI PIRAMO Daniele

GERMANI Rocco Donato

ALBERTI Placido

CERASUOLO Giuseppe

CAIOLO Domenico

PALLADINO Rosario

BATTAGLIA Diego

CARUSO Mario

GUARRERA Vincenzo

BRAMATI Roberto

PINIZZOTTO Cesare

TORI Marcantonio

MARELLA Antonino

BENFENATI Marco

FUOCO Gennaro

GRIFA Cristian

BRUNI Paolo

NEVOSO Giuseppe

BERNARDINI Alberto

OLIVIERO Francesco

PULEO Antonino

MARINO Luigi

GAMBALE Giancarlo

RENZI Fabrizio

*da Tenente Chim. farm. spe*

*a Capitano Chim. farm. spe*

anzianità 5 Maggio 1994

PIERLEONI Nicola

MEDICA Antonio

LEPORE Severino

#### Trasferimenti

Col.me. D'AMATO Angelo

da 2<sup>a</sup> C.M.O. Perugia

a Osp. Mil. Med. Leg. Chieti quale Direttore

decorrenza 31 Ottobre 1994

Col.me. MARMO Federico

da Comando Serv. San. RMNE Verona

a Comando Serv. San. RMTE Firenze

quale Capo Servizio Sanitario

decorrenza 21 Dicembre 1994

Magg. Gen. me. LICCIARDELLO Sebastiano

da Comando Serv. San. RMTE Firenze

a Scuola Sanità Militare Firenze quale Comandante

decorrenza 21 Dicembre 1994

Col.me. MARTELLA Fabrizio

Vice Capo Servizio Sanitario RMNE Verona

decorrenza 19 Dicembre 1994

Ajello C., Nardi M., Retico E., Fabrizi C., Buono F.: «Il pneumotorace spontaneo idiopatico del giovane. Nostra esperienza» .....	149	Barbera M.L., Barbera L., Lumaca A., Ballo R., La Torre A.: «Prevalenza e aspetti clinici della discromatopsia congenita» .....	182
Ajello C., Retico E., Nardi M., Fabrizi C.: «La colecistectomia videolaparoscopica: nostra esperienza» .....	771	Battistini A., Santoro F., Caponera R., Pataia E., Condò F., De Masi E.: «Introduzione alla verifica e revisione di qualità (VRQ) dell'assistenza sanitaria e delle cure mediche» .....	756
Albertin L., Perruccio P.L., Santoni G.: «Radioprotezione: attualità e prospettive nel campo tecnologico farmaceutico» .....	173	Bellentani M.D., Gelibter R., Maltecca A.: «Il riordino del Servizio Sanitario Nazionale: le linee fondamentali del riordino» .....	270
Amato V., Fratini L., Molea N., Picariello A., Sbrana C., Calderazzi A.: «Lesioni scheletriche da sovraccarico nei paracadutisti: studio su 70 soggetti» .....	136	Bellomo A., Martino V., Annicchiarico V., Dello Russo G.: «"Accident proneness" e personalità a rischio di infortunio. (Studio dei profili di personalità M.M.P.I. di soggetti infortunati) ....	50
Annicchiarico V., Martino V., Bellomo A., Dello Russo G.: «"Accident proneness" e personalità a rischio di infortunio. (Studio dei profili di personalità M.M.P.I. di soggetti infortunati) ...	50	Benedetti M., Testone G., Rumi A., Pasquali F., Pellissero D.: «Ruolo dell'endoscopia nello studio dello stomaco resecato per patologia benigna» .....	742
Antonnicola G., Bonfili R., Corasaniti F., Salvi N., Fornasin L.: «Difetti di refrazione e sviluppo delle capacità visuo-spaziali: nostre esperienze» .....	47	Bianchi F.: «Urgenze chirurgiche nelle lesioni da armi da fuoco in ambito civile» .....	253
Astorino S., Ingratta A., Paone C., Speziale C.G.: «Il melanoma cutaneo: recenti vedute clinico-terapeutiche» .....	515	Bianco Silvestroni I.: «Associazione nazionale per la lotta contro le microcitemie in Italia» .....	186
Ballo R., Barbera L., Lumaca A., La Torre A., Barbera M.L.: «Prevalenza e aspetti clinici della discromatopsia congenita» .....	182	Bonetti L., Lombardi R., Tortora A.: «Tecniche di anestesia Generale a bordo di Unità della Marina Militare» .....	534
Balocchini E., Mazzotta F., Di Pietro M., Meli M., Paci P., Licciardello S., Mailli R., Salvucci D., Galanti C., Marchi M., Gruppo collaborativo: «Sieroprevalenza HIV in una popolazione sentinella di diciottenni maschi» .....	695	Bonfili R., Antonnicola G., Corasaniti F., Salvi N., Fornasin L.: «Difetti di refrazione e sviluppo delle capacità visuo-spaziali: nostre esperienze» .....	47
Barbera L., Lumaca A., Ballo R., La Torre A., Barbera M.L.: «Prevalenza e aspetti clinici della discromatopsia congenita» .....	182	Brigadini R., Raugei A., Vici I.: «Leiomioma della parete vescicale: presentazione di un caso» .....	167
		Buonavolontà L., Tommasino C., Cutrera E., Murru F., Franco A.: «Incidenza degli anticorpi anti fosfolipidi in varie patologie» .....	768



Buono F., Nardi M., Retico E., Fabrizi C., Ajello C.: «Il pneumotorace spontaneo idiopatico del giovane. Nostra esperienza»	149	preliminare presso l'Ospedale principale M.M. di La Spezia»	753
Calderazzi A., Amato V., Fratini L., Molea N., Pica-riello A., Sbrana C.: «Lesioni scheletriche da sovraccarico nei paracadutisti: studio su 70 sog-getti»	136	Coccanari M.A.: «Ferite del cuore: una priorità»	629
Campanini G., Durno M., Ciufò A., Iaconi P., Mic-colì P.: «La chirurgia laparoscopica: esperienza preliminare presso l'Ospedale Principale M.M. di La Spezia»	753	Cocchia D., Pilloni A., Martignoni M.U., Condò F.: «L'unità dento-parodontale: approccio biologi-co»	126
Cannavale V., Olori L., Pierini N.: «Valutazione della stabilità del Buflomedil cloridrato attraverso l'analisi delle impurezze»	161	Condò F., Pilloni A., Martignoni M.U., Cocchia D.: «L'unità dento-parodontale: approccio biologi-co»	126
Cannavale V., Olori L., Cucuzza E.: «Inquinamento delle acque – Nota II. Significato ambientale degli standards di qualità e tecniche di con-trollo»	290	Condò F., Di Martino M., Rossetti R.: «Trapianto al-logenico di midollo osseo»	372
Cannavale V., Olori L., Cucuzza E.: «Il trattamento dei metalli pesanti con tecniche biologiche avanzate per l'abbattimento di metalli pesanti e solfati»	738	Condò F., Rossetti R., Di Martino M.: «Trapianto au-tologo di midollo osseo»	381
Caponera R., Battistini A., Santoro F., Pataia E., Condò F., De Masi E.: «Introduzione alla verifi-ca e revisione di qualità (VRQ) dell'assistenza sanitaria e delle cure mediche»	756	Condò F., Rossetti R., Salciccia S., Fè F.: «Compatibi-lità HLA nei trapianti di midollo osseo»	388
Carboni A., Focosi F., Moschettini R., Macchi A.: «La dacrioscintigrafia nello studio della funzionali-tà lacrimale»	319	Condò F., Rossetti R., Salciccia S., Fè F., Mezzabotta M., Di Martino M.: «Selezione dei donatori per trapianto di midollo osseo»	395
Carboni A., Focosi F., Manganelli C., Moschettini R., Macchi A., Ignagni S.: «Nuovi mezzi terapeutici nel trattamento della cheratocongiuntivite sec-ca»	761	Condò F., Salciccia S., Fè F., Forbidussi A., Rossetti R., Di Martino M.: «Realizzazione di una Banca Dati di Donatori di midollo osseo nelle Forze Armate»	405
Cassetta M., Scotti di Uccio R., Russomanno M.R.: «I denti doppi (Double teeth). Descrizione di tre casi clinici»	728	Condò F., Rossetti R., Franchi F.: «Graft versus host disease acuta e cronica»	410
Ceddia A., Pastena L., Mainardi G., Pisani A.: «Alco-olismo e sindrome di Guillain-Barré – Un'ipo-tesi patogenetica»	703	Condò F., Rossetti R., Durante C.M., Fè F.: «Compli-canze tardive nel trapianto di midollo osseo»	427
Chimenti S., La Rosa F.: «Patologie dermatologiche degli atleti»	23	Condò F., Rossetti R., Mezzabotta M., Salciccia S.: «Graft versus host disease cronica dopo tra-pianto di midollo osseo»	433
Ciufò A., Durno M., Campanini G., Iaconi P., Mic-colì P.: «La chirurgia laparoscopica: esperienza		Condò F., Rossetti R., Salciccia S.: «Cellule staminali emopoietiche normali e nelle varie patologie di natura neoplastica»	441
		Condò F., Rossetti R., Mezzabotta M.: «Utilizzazione dei fattori di crescita nei trapianti di midollo osseo»	446
		Condò F., Rossetti R., Mezzabotta M., Contreas V.: «Determinazione di malattia minima residua dopo trapianto di midollo osseo»	450
		Condò F., Rossetti R., Franchi F., Durante C.M.: «Un metodo semplice per determinare i progenito-	

ri immaturi del sistema emopoietico dopo trattamento in vitro con mafosfamide».....	459	delle capacità visuo-spaziali: nostre esperienze» .....	47
Condò F., Rossetti R., Mezzabotta M.: «Trapianto di midollo osseo nelle leucemie acute» .....	461	Cucuzza E., Olori L., Cannavale V.: «Inquinamento delle acque – Nota II. Significato ambientale degli standards di qualità e tecniche di controllo» .....	290
Condò F., Rossetti R., Contreas V., Fè F., Salciccia S.: «Regimi citoriduttivi ad alte dosi di etoposide e trapianto di midollo autologo nel linfoma di Hodgkin e non Hodgkin; dati preliminari» .....	467	Cucuzza E., Olori L., Cannavale V.: «Il trattamento dei metalli pesanti con tecniche biologiche avanzate per l'abbattimento di metalli pesanti e solfati» .....	738
Condò F., Rossetti R., Mezzabotta M., Salciccia S.: «Trapianto allogenico di midollo osseo nella leucemia mieloide cronica e future opzioni per la riuscita del trapianto di midollo autologo» .....	471	Cutrerà E., Tommasino C., Murru F., Franco A., Buonavolontà L.: «Incidenza degli anticorpi anti fosfolipidi in varie patologie».....	768
Condò F., Rossetti R., Franchi F., Forbidussi A.: «Trapianto autologo di midollo osseo nei linfomi non-Hodgkin» .....	476	D'Agostino A., Gualdi G., Stigliano M., Di Biasi C., Iannilli M.: «Bilancio di estensione dei tumori delle ghiandole salivari: ruolo della RM e della TC».....	285
Condò F., Rossetti R., Franchi F., Forbidussi A.: «Trapianto di midollo osseo nei linfomi di Hodgkin».....	480	Dean P., Miglioli P.A., Lombardi A., Oliva L.: «Valutazione degli effetti patologici dell'alta quota: inchiesta epidemiologica in alta Val Senales» .	143
Condò F., Rossetti R., Mezzabotta M., Forbidussi A., Franchi F.: «Trapianto di midollo osseo nelle malattie congenite».....	484	De Filippis C., Prosser S., Miani C.: «Valutazione del peggioramento uditivo a lungo termine in lavoratori esposti a rumore» .....	178
Condò F., Battistini A., Santoro F., Caponera R., Pataia E., De Masi E.: «Introduzione alla verifica e revisione di qualità (VRQ) dell'assistenza sanitaria e delle cure mediche» .....	756	De Fulvio M., Stefanone P.V., Villa L.: «L'approvvigionamento idrico in occasione di una esercitazione NATO: controllo degli aspetti igienico-sanitari» .....	146
Conga L., Di Muzio L., Fazio D.: «Studio sul metabolismo e sul diformismo riproduttivo "Y" - - "M" del micete candida albicans con l'ausilio del colorante fluorescente arancio di acridina».....	687	Dello Russo G., Martino V., Bellomo A., Annicchiarico V.: «"Accident proneness" e personalità a rischio di infortunio. (Studio dei profili di personalità M.M.P.I. di soggetti infortunati)».....	50
Consigliere F., Ventre L., Urso G., Pitton A.: «Incidenza di disturbi psichiatrici in un campione di giovani chiamati alla leva» .....	539	De Masi E., Battistini A., Santoro F., Caponera R., Pataia E., Condò F.: «Introduzione alla verifica e revisione di qualità (VRQ) dell'assistenza sanitaria e delle cure mediche» .....	756
Contreas V., Rossetti R., Mezzabotta M., Condò F.: «Determinazione di malattia minima residua dopo trapianto di midollo osseo» .....	450	Depalo R., Quagliara V.: «Le patologie ostetriche e ginecologiche in Somalia: esperienze di due mesi nell'Ospedale Militare da campo a Johar».	525
Contreas V., Rossetti R., Fè F., Salciccia S., Condò F.: «Regimi citoriduttivi ad alte dosi di etoposide e trapianto di midollo autologo nel linfoma di Hodgkin e non Hodgkin; dati preliminari» .....	467	Depalo R., Quagliara V.: «L'uso delle suturatrici meccaniche per cute in chirurgia di guerra: l'esperienza in Somalia».....	725
Corasaniti F., Bonfili R., Antonnicola G., Salvi N., Fornasin L.: «Difetti di refrazione e sviluppo		De Santis C.: «Sironi» .....	64



De Santis C.: «Nefertari, luce d'Egitto» .....	776	Durante C.M., Rossetti R., Fè F., Condò F.: «Complicanze tardive nel trapianto di midollo osseo» .....	427
Di Biasi C., Gualdi G., Stigliano M., Trasimeni G., Iannilli M.: «Diagnostica per immagini nella valutazione dei processi espansivi delle cavità nasali e dei seni paranasali» .....	278	Durante C.M., Rossetti R., Franchi F., Condò F.: Un metodo semplice per determinare i progenitori immaturi del sistema emopoietico dopo trattamento in vitro con mafosfamida .....	459
Di Biasi C., Gualdi G., Stigliano M., Iannilli M., D'Agostino A.: «Bilancio di estensione dei tumori delle ghiandole salivari: ruolo della RM e della TC» .....	285	Durno M., Ciuffo A., Campanini G., Iaconi P., Miccoli P.: «La chirurgia laparoscopica: esperienza preliminare presso l'ospedale principale M.M. di La Spezia» .....	753
Di Biasi C., Gualdi G., Stigliano M., Poletti E., Melone A.: «Tumori nel naso, dei seni paranasali e delle ossa facciali: apporto della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica nell'accertamento della estensione alla base cranica anteriore» .....	604	Esposito A., Tripaldi F., Di Virgilio A.M., Molica C.: «Sieroepidemiologia dell'infezione da HCV in una popolazione maschile di donatori di sangue» .....	700
Di Martino M., Rossetti R., Condò F.: «Trapianto allogenico di midollo osseo» .....	372	Fabrizi C., Nardi M., Retico E., Ajello C., Buono F.: «Il pneumotorace spontaneo idiopatico del giovane. Nostra esperienza» .....	149
Di Martino M., Rossetti R., Condò F.: «Trapianto autologo di midollo osseo» .....	381	Fabrizi C., Retico E., Nardi M., Ajello C.: «La colecistectomia videolaparoscopica: nostra esperienza» .....	771
Di Martino M., Rossetti R., Salciccia S., Fè F., Mezzabotta M., Condò F.: «Selezione dei donatori per trapianto di midollo osseo» .....	395	Falvo S., Ribatti D., Pandolfini M.: «Il carcinoma mammario maschile (CMM): osservazione, considerazioni ed ipotesi di studio su un caso clinico» .....	308
Di Martino M., Salciccia S., Fè F., Forbidussi A., Condò F., Rossetti R.: «Realizzazione di una Banca Dati di Donatori di midollo osseo nelle Forze Armate» .....	405	Faralli F., Pastena L., Mainardi G., Gagliardi R.: «Criteri di analisi dell'attività elettroencefalografica» .....	611
Di Muzio L., Meo G.: «Valutazioni sulla variabilità della risposta agli antibiotici da parte dello stafilococco aureo isolato in un campione di portatori asintomatici» .....	154	Fazio D., Di Muzio L., Conga L.: «Studio sul metabolismo e sul diformismo riproduttivo "Y" — — — "M" del micete candida albicans con l'ausilio del colorante fluorescente arancio di acridina» .....	687
Di Muzio L., Conga L., Fazio D.: «Studio sul metabolismo e sul diformismo riproduttivo "Y" — — — "M" del micete candida albicans con l'ausilio del colorante fluorescente arancio di acridina» .....	687	Fè F., Rossetti R., Salciccia S., Condò F.: «Compatibilità HLA nei trapianti di midollo osseo» .....	388
Di Pietro M., Mazzotta F., Balocchi E., Meli M., Paci P., Licciardello S., Mailli R., Salvucci D., Galanti C., Marchi M., Gruppo Collaborativo: «Sieroprevalenza HIV in una popolazione sentinella di diciottenni maschi» .....	695	Fè F., Rossetti R., Salciccia S., Mezzabotta M., Condò F., Di Martino M.: «Selezione dei donatori per trapianto di midollo osseo» .....	395
Di Virgilio A.M., Tripaldi F., Esposito A., Molica C.: «Sieroepidemiologia dell'infezione da HCV in una popolazione maschile di donatori di sangue» .....	700	Fè F., Salciccia S., Forbidussi A., Condò F., Rossetti R., Di Martino M.: «Realizzazione di una Banca Dati di Donatori di midollo osseo nelle Forze Armate» .....	405
		Fè F., Rossetti R., Durante C.M., Condò F.: «Complicanze tardive nel trapianto di midollo osseo» .....	427

Fè F., Rossetti R., Contreas V., Salciccia S., Condò F.: «Regimi citoriduttivi ad alte dosi di etoposide e trapianto di midollo autologo nel linfoma di Hodgkin e non Hodgkin; dati preliminari» .....	467	ri immaturi del sistema emopoietico dopo trattamento in vitro con mafosfamida» .....	459
Filiaci F., Grasso S.: «I test di provocazione nasale aspecifici» .....	56	Franchi F., Rossetti R., Forbidussi A., Condò F.: «Trapianto autologo di midollo osseo nei linfomi non-Hodgkin» .....	476
Filiaci F., Grasso S.: «Impiego del Lisozima per via orale nella terapia delle sinusiti acute e subacute» .....	357	Franchi F., Rossetti R., Forbidussi A., Condò F.: «Trapianto di midollo osseo nei linfomi di Hodgkin» .....	480
Florio D., Magnasco A.U., Gandolfo E.: «Proposta per una valutazione omogenea dell'idoneità visiva per l'ammissione nei Corpi di Polizia (Arma dei Carabinieri, Guardia di Finanza, Polizia di Stato)» .....	169	Franchi F., Rossetti R., Mezzabotta M., Forbidussi A., Condò F.: «Trapianto di midollo osseo nelle malattie congenite» .....	484
Focosi F., Moschettini R., Macchi A., Carboni A.: «La dacrioscintigrafia nello studio della funzionalità lacrimale» .....	319	Franco A., Tommasino C., Cutrera E., Murru F., Buonavolontà L.: «Incidenza degli anticorpi anti fosfolipidi in varie patologie» .....	768
Focosi F., Manganelli C., Moschettini R., Macchi A., Carboni A., Ignagni S.: «Nuovi mezzi terapeutici nel trattamento della cheratocongiuntivite secca» .....	761	Fratini L., Amato V., Molea N., Picariello A., Sbrana C., Calderazzi A.: «Lesioni scheletriche da sovraccarico nei paracadutisti: studio su 70 soggetti» .....	136
Forbidussi A., Salciccia S., Fè F., Condò F., Rossetti R., Di Martino M.: «Realizzazione di una Banca Dati di Donatori di midollo osseo nelle Forze Armate» .....	405	Gagliardi R., Pastena L., Mainardi G., Faralli F.: «Criteri di analisi dell'attività elettroencefalografica» .....	611
Forbidussi A., Rossetti R., Franchi F., Condò F.: «Trapianto autologo di midollo osseo nei linfomi non-Hodgkin» .....	476	Galanti C., Mazzotta F., Di Pietro M., Balocchi E., Meli M., Paci P., Licciardello S., Mailli R., Salvucci D., Marchi M., Gruppo Collaborativo: «Sieroprevalenza HIV in una popolazione sentinella di diciottenni maschi» .....	695
Forbidussi A., Rossetti R., Franchi F., Condò F.: «Trapianto di midollo osseo nei linfomi di Hodgkin» .....	480	Gallo O., Scafì M.: «Insufficienza respiratoria cronica scompensata: strategia globale di trattamento con ossigeno e correzione degli squilibri acido-basico ed elettrolitico» .....	115
Forbidussi A., Rossetti R., Mezzabotta M., Franchi F., Condò F.: «Trapianto di midollo osseo nelle malattie congenite» .....	484	Gandolfo E., Florio D., Magnasco A.U.: «Proposta per una valutazione omogenea dell'idoneità visiva per l'ammissione nei Corpi di Polizia (Arma dei Carabinieri, Guardia di Finanza, Polizia di Stato)» .....	169
Fornasin L., Bonfili R., Antonnicola G., Corasaniti F., Salvi N.: «Difetti di refrazione e sviluppo delle capacità visuo-spaziali: nostre esperienze» .....	47	Gelibter R., Bellentani M.D., Maltecca A.: «Il riordino del Servizio Sanitario Nazionale: le linee fondamentali del riordino» .....	270
Franchi F., Rossetti R., Condò F.: «Graft versus host disease acuta e cronica» .....	410	Giallongo S.: «Igiene e sorveglianza sanitaria negli alloggiamenti provvisori in caso di catastrofe naturale» .....	34
Franchi F., Rossetti R., Condò F., Durante C.M.: «Un metodo semplice per determinare i progenito-		Goglia C.: «Carl Gustav Jung – L'analisi dell'anima» .....	353



Gramazio M., Mori F., Venezia E.: «Sinostosi astragalo-calcaneari mediali con associata sindrome del tunnel tarsale. Presentazione di due casi».....	718	Ingratta A., Astorino S., Paone C., Speciale C.G.: «Il melanoma cutaneo: recenti vedute clinico-terapeutiche».....	515
Grasso S., Filiaci F.: «I test di provocazione nasale aspecifici».....	56	Intelisano A., Montalto G.: «Le tossicodipendenze in ambito militare: valutazione dei tests di laboratorio eseguiti nel semestre luglio-dicembre 1993 presso la Sezione Tossicologica».....	326
Grasso S.: «Alcool: un problema di oggi e di tutti».....	100	La Cava A., Mondì C.: «Nuovi farmaci nella terapia antitumorale: la Lonidamina».....	60
Grasso S.: «L'alitosi: un problema di sempre».....	509	La Cava A., Porretta G.C.: «Sintesi ed attività biologica di nuovi derivati a struttura Fenil-Azolib-Etanica».....	322
Gualdi G., Di Biasi C., Stigliano M., Trasimeni G., Iannilli M.: «Diagnostica per immagini nella valutazione dei processi espansivi delle cavità nasali e dei seni paranasali».....	278	Lanza M., Tricarico A., Menchella C.: «Ricerca e sperimentazione medica in ambito militare: problematiche medico-legali e limitazioni legislative».....	274
Gualdi G., Stigliano M., Di Biasi C., Iannilli M., D'Agostino A.: «Bilancio di estensione dei tumori delle ghiandole salivari: ruolo della RM e della TC».....	285	La Rosa F., Chimenti S.: «Patologie dermatologiche degli atleti».....	23
Gualdi G., Di Biasi C., Stigliano M., Poletti E., Melone A.: «Tumori nel naso, dei seni paranasali e delle ossa facciali: apporto della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica nell'accertamento della estensione alla base cranica anteriore».....	604	La Torre A., Barbera L., Lumaca A., Ballo R., Barbera M.L.: «Prevalenza e aspetti clinici della discromatopsia congenita».....	182
Iaconi P., Durno M., Ciuffo A., Campanini G., Miccoli P.: «La chirurgia laparoscopica: esperienza preliminare presso l'ospedale principale M.M. di La Spezia».....	753	Lenna G., Moscato S.: «La chirurgia miniinvasiva nelle urgenze».....	316
Iannilli M., Gualdi G., Di Biasi C., Stigliano M., Trasimeni G.: «Diagnostica per immagini nella valutazione dei processi espansivi delle cavità nasali e dei seni paranasali».....	278	Licciardello S., Mazzotta F., Di Pietro M., Balocchini E., Meli M., Paci P., Mailli R., Salvucci D., Galanti C., Marchi M., Gruppo Collaborativo: «Sieroprevalenza HIV in una popolazione sentinella di diciottenni maschi».....	695
Iannilli M., Gualdi G., Stigliano M., Di Biasi C., D'Agostino A.: «Bilancio di estensione dei tumori delle ghiandole salivari: ruolo della RM e della TC».....	285	Lombardi A., Miglioli P.A., Oliva L., Dean P.: «Valutazione degli effetti patologici dell'alta quota: inchiesta epidemiologica in alta Val Senales».....	143
Ignagni S., Focosi F., Moschettini R., Macchi A., Carboni A.: «La dacrioscintigrafia nello studio della funzionalità lacrimale».....	319	Lombardi R., Tortora A., Bonetti L.: «Tecniche di anestesia Generale a bordo di Unità della Marina Militare».....	534
Ignagni S., Focosi F., Manganelli C., Moschettini R., Macchi A., Carboni A.: «Nuovi mezzi terapeutici nel trattamento della cheratocongiuntivite secca».....	761	Lumaca A., Barbera L., Ballo R., La Torre A., Barbera M.L.: «Prevalenza e aspetti clinici della discromatopsia congenita».....	182
Imbrisco I., Polidori G., Santoni G., Renzi G.: «Antidoti contenenti gruppi solfidrilici negli avvelenamenti da metalli pesanti».....	40	Macchi A., Focosi F., Moschettini R., Carboni A.: «La dacrioscintigrafia nello studio della funzionalità lacrimale».....	319
		Macchi A., Focosi F., Manganelli C., Moschettini R., Carboni A., Ignagni S.: «Nuovi mezzi terapeutici».....	

tici nel trattamento della cheratocongiuntivite secca» .....	761	personalità M.M.P.I. di soggetti infortunati» ....	50
Magnasco A.U., Florio D., Gandolfo E.: «Proposta per una valutazione omogenea dell'idoneità visiva per l'ammissione nei Corpi di Polizia (Arma dei Carabinieri, Guardia di Finanza, Polizia di Stato» .....	169	Mazzotta F., Di Pietro M., Balocchi E., Meli M., Paci P., Licciardello S., Mailli R., Salvucci D., Galanti C., Marchi M., Gruppo Collaborativo: «Sieroprevalenza HIV in una popolazione sentinella di diciottenni maschi» .....	695
Mailli R., Mazzotta F., Di Pietro M., Balocchi E., Meli M., Paci P., Licciardello S., Salvucci D., Galanti C., Marchi M., Gruppo Collaborativo: «Sieroprevalenza HIV in una popolazione sentinella di diciottenni maschi» .....	695	Meli M., Mazzotta F., Di Pietro M., Balocchi E., Paci P., Licciardello S., Mailli R., Salvucci D., Galanti C., Marchi M., Gruppo Collaborativo: «Sieroprevalenza HIV in una popolazione sentinella di diciottenni maschi» .....	695
Mainardi G., Pastena L., Faralli F., Gagliardi R.: «Criteri di analisi dell'attività elettroencefalografica» .....	611	Melone A., Gualdi G., Di Biasi C., Stigliano M., Polletti E.: «Tumori nel naso, dei seni paranasali e delle ossa facciali: apporto della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica nell'accertamento della estensione alla base cranica anteriore» .....	604
Mainardi G., Pastena L., Ceddia A., Pisani A.: «Alcolismo e sindrome di Guillain-Barré - Un'ipotesi patogenetica» .....	703	Menchella C., Tricarico A., Lanza M.: «Ricerca e sperimentazione medica in ambito militare: problematiche medico-legali e limitazioni legislative» .....	274
Maltecca A., Gelibter R., Bellentani M.D.: «Il riordino del Servizio Sanitario Nazionale: le linee fondamentali del riordino» .....	270	Meo G., Di Muzio L.: «Valutazioni sulla variabilità della risposta agli antibiotici da parte dello stafilococco aureo isolato in un campione di portatori asintomatici» .....	154
Manganelli C., Focosi F., Moschettini R., Macchi A., Carboni A., Ignagni S.: «Nuovi mezzi terapeutici nel trattamento della cheratocongiuntivite secca» .....	761	Mezzabotta M., Rossetti R., Salciccia S., Fè F., Condò F., Di Martino M.: «Selezione dei donatori per trapianto di midollo osseo» .....	395
Manieri A., Pacilio E.: «Rilievi epidemiologici sullo stato di salute dentale di un campione di militari di leva dell'Aeronautica Militare» .....	529	Mezzabotta M., Rossetti R., Salciccia S., Condò F.: «Graft versus host disease cronica dopo trapianto di midollo osseo» .....	433
Marchese G.: «La crenoterapia nelle Terme Militari Acquesi: origini storiche ed esperienza clinica attuale» .....	623	Mezzabotta M., Rossetti R., Condò F.: «Utilizzazione dei fattori di crescita nei trapianti di midollo osseo» .....	446
Marchi M., Mazzotta F., Di Pietro M., Balocchi E., Meli M., Paci P., Licciardello S., Mailli R., Salvucci D., Galanti C., Gruppo Collaborativo: «Sieroprevalenza HIV in una popolazione sentinella di diciottenni maschi» .....	695	Mezzabotta M., Rossetti R., Condò F., Contreas V.: «Determinazione di malattia minima residua dopo trapianto di midollo osseo» .....	450
Martignoni M.U., Pilloni A., Cocchia D., Condò F.: «L'unità dento-parodontale: approccio biologico» .....	126	Mezzabotta M., Rossetti R., Condò F.: «Trapianto di midollo osseo nelle leucemie acute» .....	461
Martines V.: «I raggi X compiono 100 anni» .....	675	Mezzabotta M., Rossetti R., Salciccia S., Condò F.: «Trapianto allogenico di midollo osseo nella leucemia mieloide cronica e future opzioni per la riuscita del trapianto di midollo autologo» .....	471
Martino V., Bellomo A., Annicchiarico V., Dello Russo G.: «Accident proneness» e personalità a rischio di infortunio. (Studio dei profili di			



Mezzabotta M., Rossetti R., Forbidussi A., Franchi F., Condò F.: «Trapianto di midollo osseo nelle malattie congenite».....	484	Moscato S., Tilesi G.: «Un raro caso di trauma sportivo».....	735
Miani C., Prosser S., De Filippis C.: «Valutazione del peggioramento uditivo a lungo termine in lavoratori esposti a rumore».....	178	Moschettini R., Focosi F., Macchi A., Carboni A.: «La dacrioscintigrafia nello studio della funzionalità lacrimale».....	319
Miccoli P., Durno M., Ciuffo A., Campanini G., Iaconi P.: «La chirurgia laparoscopica: esperienza preliminare presso l'ospedale principale M.M. di La Spezia».....	753	Moschettini R., Focosi F., Manganelli C., Macchi A., Carboni A., Ignagni S.: «Nuovi mezzi terapeutici nel trattamento della cheratocongiuntivite secca».....	761
Miglioli P.A., Lombardi A., Oliva L., Dean P.: «Valutazione degli effetti patologici dell'alta quota: inchiesta epidemiologica in alta Val Senales».	143	Murru F., Tommasino C., Cutrera E., Franco A., Buonavolontà L.: «Incidenza degli anticorpi anti fosfolipidi in varie patologie».....	768
Molea N., Amato V., Fratini L., Picariello A., Sbrana C., Calderazzi A.: «Lesioni scheletriche da sovraccarico nei paracadutisti: studio su 70 soggetti».....	136	Nardi M., Retico E., Fabrizi C., Ajello C., Buono F.: «Il pneumotorace spontaneo idiopatico del giovane. Nostra esperienza».....	149
Molica C., Tripaldi F., Esposito A., Di Virgilio A.M.: «Sieroepidemiologia dell'infezione da HCV in una popolazione maschile di donatori di sangue».....	700	Nardi M., Retico E., Fabrizi C., Ajello C.: «La colecistectomia videolaparoscopica: nostra esperienza».....	771
Monaco D.M.: «Roma-Sisto Quinto».....	332	Negrin P., Salvato G.: «La diagnostica elettromiografica in ambiente militare: bilancio di dieci anni di attività (1982-1991) del servizio di neurofisiologia del Policlinico Militare di Padova».....	547
Monaco D.M.: «"Quadri senza casa" dai depositi della Galleria Corsini».....	633	Oliva L., Miglioli P.A., Lombardi A., Dean P.: «Valutazione degli effetti patologici dell'alta quota: inchiesta epidemiologica in alta Val Senales».	143
Monaco D.M.: «Acquerelli di Achille Pinelli. Un fondo recentemente restaurato».....	640	Olori L., Pierini N., Cannavale V.: «Valutazione della stabilità del Buflomedil cloridrato attraverso l'analisi delle impurezze».....	161
Monaco L.R., Perroni A., Pepe M.T.: «Gravidanza ectopica cervicale: revisione della letteratura e descrizione di due casi clinici».....	710	Olori L., Cannavale V., Cucuzza E.: «Inquinamento delle acque - Nota II. Significato ambientale degli standards di qualità e tecniche di controllo».....	290
Mondì C., La Cava A.: «Nuovi farmaci nella terapia antitumorale: La Lonidamina».....	60	Olori L., Cannavale V., Cucuzza E.: «Il trattamento dei metalli pesanti con tecniche biologiche avanzate per l'abbattimento di metalli pesanti e solfati».....	738
Montalto G., Intelisano A.: «Le tossicodipendenze in ambito militare: valutazione dei tests di laboratorio eseguiti nel semestre luglio-dicembre 1993 presso la Sezione Tossicologica».....	326	Paci P., Mazzotta F., Di Pietro M., Balocchini E., Meli M., Licciardello S., Mailli R., Salvucci D., Galanti C., Marchi M., Gruppo Collaborativo: «Sieroprevalenza HIV in una popolazione sentinella di diciottenni maschi».....	695
Mori F., Venezia E., Gramazio M.: «Sinostosi astragalo-calcaneari mediali con associata sindrome del tunnel tarsale. Presentazione di due casi».	718	Pacilio E., Manieri A.: «Rilievi epidemiologici sullo	
Moscato S., Lenna G.: «La chirurgia miniinvasiva nelle urgenze toraciche».....	316		

stato di salute dentale di un campione di militari di leva dell'Aeronautica Militare».....	529	Pilloni A., Martignoni M.U., Cocchia D., Condò F.: «L'unità dento-parodontale: approccio biologico» .....	126
Pandolfini M., Ribatti D., Falvo S.: «Il carcinoma mammario maschile (CMM): osservazione, considerazioni ed ipotesi di studio su un caso clinico» .....	308	Pisani A., Pastena L., Ceddia A., Mainardi G.: «Alcoolismo e sindrome di Guillain-Barré – Un'ipotesi patogenetica» .....	703
Paone C., Ingratta A., Astorino S., Speziale C.G.: «Il melanoma cutaneo: recenti vedute clinico-terapeutiche».....	515	Pitton A., Consigliere F., Ventre L., Urso G.: «Incidenza di disturbi psichiatrici in un campione di giovani chiamati alla leva» .....	539
Pasquali F., Testone G., Rumi A., Pelissero D., Benedetti M.: «Ruolo dell'endoscopia nello studio dello stomaco resecato per patologia benigna» .....	742	Polettini E., Gualdi G., Di Biasi C., Stigliano M., Melone A.: «Tumori nel naso, dei seni paranasali e delle ossa facciali: apporto della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica nell'accertamento della estensione alla base cranica anteriore» .....	604
Pastena L., Mainardi G., Faralli F., Gagliardi R.: «Criteri di analisi dell'attività elettroencefalografica».....	611	Polidori G., Pulcinelli M., Santoni G.: «L'Istituto Chimico Farmaceutico Militare: un'Industria Farmaceutica di Stato».....	7
Pastena L., Ceddia A., Mainardi G., Pisani A.: «Alcoolismo e sindrome di Guillain-Barré – Un'ipotesi patogenetica» .....	703	Polidori G., Imbrisco I., Santoni G., Renzi G.: «Antidoti contenenti gruppi solfidrilici negli avvelenamenti da metalli pesanti» .....	40
Pataia E., Battistini A., Santoro F., Coponera R., Condò F., De Masi E.: «Introduzione alla verifica e revisione di qualità (VRQ) dell'assistenza sanitaria e delle cure mediche» .....	756	Porretta G.C., La Cava A.: «Sintesi ed attività biologica di nuovi derivati a struttura Fenil-Azolibenzotriazolica» .....	322
Pelissero D., Testone G., Rumi A., Pasquali F., Benedetti M.: «Ruolo dell'endoscopia nello studio dello stomaco resecato per patologia benigna» .....	742	Prosser S., De Filippis C., Miani C.: «Valutazione del peggioramento uditivo a lungo termine in lavoratori esposti a rumore».....	178
Pepe M.T., Monaco L.R., Perroni A.: «Gravidanza ectopica cervicale: revisione della letteratura e descrizione di due casi clinici».....	710	Pulcinelli M., Polidori G., Santoni G.: «L'Istituto Chimico Farmaceutico Militare: un'Industria Farmaceutica di Stato».....	7
Perroni A., Monaco L.R., Pepe M.T.: «Gravidanza ectopica cervicale: revisione della letteratura e descrizione di due casi clinici».....	710	Quagliara V., Depalo R.: «Le patologie ostetriche e ginecologiche in Somalia: esperienze di due mesi nell'Ospedale Militare da campo a Johar».	525
Perruccio P.L., Albertin L., Santoni G.: «Radioprotezione: attualità e prospettive nel campo tecnologico farmaceutico».....	173	Quagliara V., Depalo R.: «L'uso delle suturatrici meccaniche per cute in chirurgia di guerra: l'esperienza in Somalia».....	725
Picariello A., Amato V., Fratini L., Molea N., Sbrana C., Calderazzi A.: «Lesioni scheletriche da sovraccarico nei paracadutisti: studio su 70 soggetti» .....	136	Raugei A., Vici I., Brigadini R.: «Leiomioma della parete vescicale: presentazione di un caso».....	167
Pierini N., Olori L., Cannavale V.: «Valutazione della stabilità del Buflomedil cloridrato attraverso l'analisi delle impurezze» .....	161	Renzi G., Polidori G., Imbrisco I., Santoni G.: «Antidoti contenenti gruppi solfidrilici negli avvelenamenti da metalli pesanti» .....	40
		Retico E., Nardi M., Fabrizi C., Ajello C., Buono F.: .....	



«Il pneumotorace spontaneo idiopatico del giovane. Nostra esperienza» .....	149	dei fattori di crescita nei trapianti di midollo osseo» .....	446
Retico E., Nardi M., Fabrizi C., Ajello C.: «La colecistectomia videolaparoscopica: nostra esperienza» .....	771	Rossetti R., Mezzabotta M., Condò F., Contreas V.: «Determinazione di malattia minima residua dopo trapianto di midollo osseo» .....	450
Ribatti D., Falvo S., Pandolfini M.: «Il carcinoma mammario maschile (CMM): osservazione, considerazioni ed ipotesi di studio su un caso clinico» .....	308	Rossetti R., Franchi F., Condò F., Durante C.M.: «Un metodo semplice per determinare i progenitori immaturi del sistema emopoietico dopo trattamento in vitro con mafosfamide» .....	459
Rocchi M.C.: «Viaggio in Italia. La veduta italiana nella pittura russo dell'800» .....	68	Rossetti R., Mezzabotta M., Condò F.: «Trapianto di midollo osseo nelle leucemie acute» .....	461
Rocchi M.C.: «Moda alla Corte dei Medici: gli abiti restaurati di Cosimo, Eleonora e don Garzia» .....	340	Rossetti R., Contreas V., Fè F., Salciccia S., Condò F.: «Regimi citoriduttivi ad alte dosi di etoposide e trapianto di midollo autologo nel linfoma di Hodgkin e non Hodgkin; dati preliminari» .....	467
Rossetti R.: «Un nuovo metodo per ottenere e leggere le agglutinazioni: il gel-test» .....	30	Rossetti R., Mezzabotta M., Salciccia S., Condò F.: «Trapianto allogenico di midollo osseo nella leucemia mieloide cronica e future opzioni per la riuscita del trapianto di midollo autologo» .....	471
Rossetti R., Di Martino M., Condò F.: «Trapianto allogenico di midollo osseo» .....	372	Rossetti R., Franchi F., Forbidussi A., Condò F.: «Trapianto autologo di midollo osseo nei linfomi non-Hodgkin» .....	476
Rossetti R., Di Martino M., Condò F.: «Trapianto autologo di midollo osseo» .....	381	Rossetti R., Franchi F., Forbidussi A., Condò F.: «Trapianto di midollo osseo nei linfomi di Hodgkin» .....	480
Rossetti R., Salciccia S., Fè F., Condò F.: «Compatibilità HLA nei trapianti di midollo osseo» .....	388	Rossetti R., Mezzabotta M., Forbidussi A., Franchi F., Condò F.: «Trapianto di midollo osseo nelle malattie congenite» .....	484
Rossetti R., Salciccia S., Fè F., Mezzabotta M., Condò F., Di Martino M.: «Selezione dei donatori per trapianto di midollo osseo» .....	395	Rumi A., Testone G., Pasquali F., Pelissero D., Benedetti M.: «Ruolo dell'endoscopia nello studio dello stomaco resecato per patologia benigna» .....	742
Rossetti R., Salciccia S., Fè F., Forbidussi A., Condò F., Di Martino M.: «Realizzazione di una Banca Dati di Donatori di midollo osseo nelle Forze Armate» .....	405	Russomanno M.R., Scotti di Uccio R., Cassetta M.: «I denti doppi (Double teeth). Descrizione di tre casi clinici» .....	728
Rossetti R., Franchi F., Condò F.: «Graft versus host disease acuta e cronica» .....	410	Sabatucci D., Scotti di Uccio R.: «Cisti radicolari: 80% della patologia cistica del cavo orale» .....	15
Rossetti R., Durante C.M., Fè F., Condò F.: «Complicanze tardive nel trapianto di midollo osseo» .....	427	Salciccia S., Rossetti R., Fè F., Condò F.: «Compatibilità HLA nei trapianti di midollo osseo» .....	388
Rossetti R., Mezzabotta M., Salciccia S., Condò F.: «Graft versus host disease cronica dopo trapianto di midollo osseo» .....	433	Salciccia S., Rossetti R., Fè F., Mezzabotta M., Con-	
Rossetti R., Salciccia S., Condò F.: «Cellule staminali emopoietiche normali e nelle varie patologie di natura neoplastica» .....	441		
Rossetti R., Mezzabotta M., Condò F.: «Utilizzazione			

dò F., Di Martino M.: «Selezione dei donatori per trapianto di midollo osseo» .....	395	Santoni G., Albertin L., Perruccio P.L.: «Radioprotezione: attualità e prospettive nel campo tecnologico farmaceutico».....	173
Salciccia S., Fè F., Forbidussi A., Condò F., Rossetti R., Di Martino M.: «Realizzazione di una Banca Dati di Donatori di midollo osseo nelle Forze Armate» .....	405	Santoni G.: «Gli erbicidi: aspetti tattici e tossicologici» .....	302
Salciccia S., Rossetti R., Mezzabotta M., Condò F.: «Graft versus host disease cronica dopo trapianto di midollo osseo».....	433	Santoni G.: «Teoria ed applicazioni della conduttività elettrolitica».....	559
Salciccia S., Rossetti R., Condò F.: «Cellule staminali emopoietiche normali e nelle varie patologie di natura neoplastica» .....	441	Santoro F., Battistini A., Caponera R., Pataia E., Condò F., De Masi E.: «Introduzione alla verifica e revisione di qualità (VRQ) dell'assistenza sanitaria e delle cure mediche».....	756
Salciccia S., Rossetti R., Contreas V., Fè F., Condò F.: «Regimi citoriduttivi ad alte dosi di etoposide e trapianto di midollo autologo nel linfoma di Hodgkin e non Hodgkin; dati preliminari» .....	467	Sbrana C., Amato V., Fratini L., Molea N., Picariello A., Calderazzi A.: «Lesioni scheletriche da sovraccarico nei paracadutisti: studio su 70 soggetti» .....	136
Salciccia S., Rossetti R., Mezzabotta M., Condò F.: «Trapianto allogenico di midollo osseo nella leucemia mieloide cronica e future opzioni per la riuscita del trapianto di midollo autologo» .....	471	Scafi M., Gallo O.: «Insufficienza respiratoria cronica scompensata: strategia globale di trattamento con ossigeno e correzione degli squilibri acido-basico ed elettrolitico» .....	115
Salvato G., Negrin P.: «La diagnostica elettromiografica in ambiente militare: bilancio di dieci anni di attività (1982-1991) del servizio di neurofisiologia del Policlinico Militare di Padova» .....	547	Scotti di Uccio R., Sabatucci D.: «Cisti radicolari: 80% della patologia cistica del cavo orale» .....	15
Salvi N., Bonfili R., Antonnicola G., Corasaniti F., Fornasin L.: «Difetti di refrazione e sviluppo delle capacità visuo-spaziali: nostre esperienze» .....	47	Scotti di Uccio R., Russomanno M.R., Cassetta M.: «I denti doppi (Double teeth). Descrizione di tre casi clinici» .....	728
Salvucci D.: «Modulo informativo statistico-sanitario di Regione Militare. Analisi e proposte migliorative» .....	565	Speziale C.G., Ingratta A., Astorino S., Paone C.: «Il melanoma cutaneo: recenti vedute clinico-terapeutiche» .....	515
Salvucci D., Mazzotta F., Di Pietro M., Balocchi E., Meli M., Paci P., Licciardello S., Mailli R., Galanti C., Marchi M., Gruppo Collaborativo: «Sieroprevalenza HIV in una popolazione sentinella di diciottenni maschi» .....	695	Stefanone P.V., De Fulvio M., Villa L.: «L'approvvigionamento idrico in occasione di una esercitazione NATO: controllo degli aspetti igienico-sanitari» .....	146
Santoni G., Polidori G., Pulcinelli M.: «L'Istituto Chimico Farmaceutico Militare: un'Industria Farmaceutica di Stato» .....	7	Stigliano M., Gualdi G., Di Biasi C., Trasimeni G., Iannilli M.: «Diagnostica per immagini nella valutazione dei processi espansivi delle cavità nasali e dei seni paranasali» .....	278
Santoni G., Polidori G., Imbrisco I., Renzi G.: «Antidoti contenenti gruppi solfidrilici negli avvelenamenti da metalli pesanti» .....	40	Stigliano M., Gualdi G., Di Biasi C., Iannilli M., D'Agostino A.: «Bilancio di estensione dei tumori delle ghiandole salivari: ruolo della RM e della TC».....	285
		Stigliano M., Gualdi G., Di Biasi C., Poletti E., Melone A.: «Tumori nel naso, dei seni paranasali e delle ossa facciali: apporto della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica	



nell'accertamento della estensione alla base cranica anteriore» .....	604	Tripaldi F., Esposito A., Di Virgilio A.M., Molica C.: «Sieroepidemiologia dell'infezione da HCV in una popolazione maschile di donatori di san- gue» .....	700
Testone G., Rumi A., Pasquali F., Pelissero D., Be- nedetti M.: «Ruolo dell'endoscopia nello studio dello stomaco resecato per patologia beni- gna» .....	742	Urso G., Consigliere F., Ventre L., Pitton A.: «Inci- denza di disturbi psichiatrici in un campione di giovani chiamati alla leva» .....	539
Tilesi G., Moscato S.: «Un raro caso di trauma spor- tivo» .....	735	Venezia E., Mori F., Gramazio M.: «Sinostosi astra- galo-calcaneari mediali con associata sin- drome del tunnel tarsale. Presentazione di due casi» .....	718
Tommasino C., Cutrera E., Murru F., Franco A., Buonavolontà L.: «Incidenza degli anticorpi anti fosfolipidi in varie patologie» .....	768	Ventre L., Raugei A., Brigadini R.: «Incidenza di di- sturbi psichiatrici in un campione di giovani chiamati alla leva» .....	539
Tortora A., Lombardi R., Bonetti L.: «Tecniche di anestesia Generale a bordo di Unità della Ma- rina Militare» .....	534	Vici I., Raugei A., Brigadini R.: «Leiomioma della pa- rete vescicale: presentazione di un caso» .....	167
Trasimeni G., Gualdi G., Di Biasi C., Stigliano M., Iannilli M.: «Diagnostica per immagini nella valutazione dei processi espansivi delle cavità nasali e dei seni paranasali» .....	278	Villa L., De Fulvio M., Stefanone P.V.: «L'approvvi- gionamento idrico in occasione di una eserci- tazione NATO: controllo degli aspetti igienico- sanitari» .....	146
Tricarico A., Lanza M., Menchella C.: «Ricerca e spe- rimentazione medica in ambito militare: pro- blematiche medico-legali e limitazioni legisla- tive» .....	274	Zoppini A.: «La spondilite anchilosante» .....	133

# GIORNALE DI MEDICINA MILITARE

Redazione: Via S. Stefano Rotondo, 4 - 00184 Roma

Tel. 4735/7939 - Tel.int. Policlinico Militare Celio n. 6317

## CONDIZIONI DI ABBONAMENTO ANNUO PER IL 1995

### ITALIA:

- Abbonati militari e civili .....	L. 60.000
- A.U.C. (Medici-Farmacisti-Odontoiatri), Accademisti dell'ultimo biennio, A.S. Infermieri Professionali .....	" 50.000
- Fascicolo singolo (annata in corso) .....	" 10.000
- Fascicolo singolo (annate arretrate) .....	" 15.000
ESTERO .....	\$ 75

LIBRERIE Sconto del 10% sull'importo annuo di	ITALIA .....	L. 60.000
	ESTERO .....	\$ 75

**Servirsi, per i versamenti, del conto corrente postale n. 00610014 intestato a: Ministero Difesa - Uff. Amministrazioni Speciali - Giornale di Medicina Militare - Via Marsala n. 104 - 00185 ROMA.**

## CAMBI DI INDIRIZZO

Ad evitare disguidi nella spedizione del «Giornale», i Sigg. Abbonati sono pregati di **segnalare tempestivamente eventuali cambiamenti di indirizzo.**

## NORME PER I COLLABORATORI

La collaborazione è libera, ma la Direzione si riserva il giudizio nella scelta dei lavori senza essere tenuta a rendere conto delle eventuali non accettazioni.

Le opinioni manifestate dagli Autori, così come eventuali errori di stampa, non impegnano la responsabilità del Periodico.

Tutti i lavori inviati per la pubblicazione devono essere inediti e devono pervenire alla Redazione, **in duplice copia, presentati da un Ente Sanitario, militare o civile**, nel testo definitivo, corretto e firmato dall'Autore; devono inoltre essere dattilografati o scritti con carattere facilmente leggibile. I lavori che trattino argomenti di carattere militare o siano stati realizzati nell'ambito di Enti militari devono pervenire, tramite gerarchico, attraverso i Capi del Corpo Sanitario di ciascuna Forza Armata.

**Condizione essenziale per la pubblicazione dei lavori è che tutti gli Autori siano abbonati al «Giornale».**

Le bibliografie annesse ai lavori originali, perché siano pubblicate, devono essere brevi e redatte correttamente. Per le abbreviazioni dei titoli dei periodici si consiglia di uniformarsi alla «List of Journal Indexed» dell'Index Medicus.

Ciascun lavoro deve essere seguito da un *breve riassunto* (non più di 15 righe) *nelle lingue italiana, francese e inglese.*

**Per ogni lavoro (escluso recensioni, notizie e sommari) vengono forniti gratuitamente n. 30 estratti, editi con frontespizio e copertina.**

Ulteriori estratti saranno forniti a pagamento previa tempestiva richiesta da parte degli Autori direttamente alla Tipografia Editrice.

I lavori non vengono restituiti anche se non pubblicati.